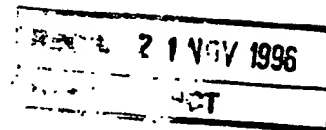


96934774-9



PCT/EP 96 / 045731

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
CONFÉDÉRATION SUISSE
CONFEDERAZIONE SVIZZERA



Bescheinigung

Die beiliegenden Akten stimmen mit den ursprünglichen technischen Unterlagen des auf der nächsten Seite bezeichneten Patentgesuches für die Schweiz und Liechtenstein überein. Die Schweiz und das Fürstentum Liechtenstein bilden ein einheitliches Schutzgebiet. Der Schutz kann deshalb nur für beide Länder gemeinsam beantragt werden.

PRIORITY DOCUMENT

Attestation

Les documents ci-joints sont conformes aux pièces techniques originales de la demande de brevet pour la Suisse et le Liechtenstein spécifiée à la page suivante. La Suisse et la Principauté de Liechtenstein constituent un territoire unitaire de protection. La protection ne peut donc être revendiquée que pour l'ensemble des deux Etats.

Attestazione

Gli uniti documenti sono conformi agli atti tecnici originali della domanda di brevetto per la Svizzera e il Liechtenstein specificata nella pagina seguente. La Svizzera e il Principato di Liechtenstein formano un unico territorio di protezione. La protezione può dunque essere rivendicata solamente per l'insieme dei due Stati.

Bern, - 9. Sep. 1996

Eidgenössisches Institut für Geistiges Eigentum
Institut Fédéral de la Propriété Intellectuelle
Istituto Federale della Proprietà Intellettuale

Patentgesuche
Demandes de brevet
Domande di brevetto

U. Kohler

BEST AVAILABLE COPY

... of Intellectual Property
... Istituto E...

Patentgesuch Nr. 03094/95
lautend auf CIBA-GEIGY AG Patentabteilung, 4002 Basel

Titel:
Purinderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung.

Patentbewerber:
CIBA-GEIGY AG Patentabteilung

4002 Basel

Anmeldedatum: 01.11.1995

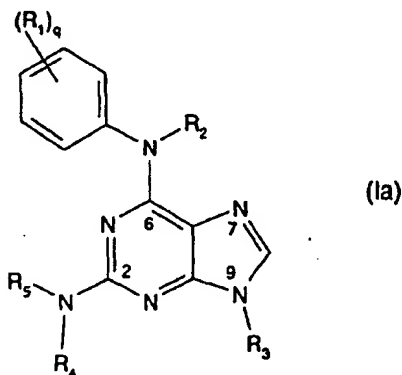
Voraussichtliche Klassen: A61K, C07D

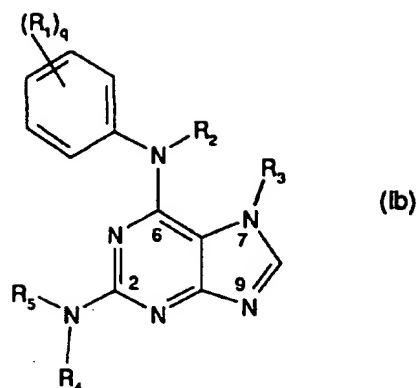
Dienst Nationale Patentgesuche

Carlo Ferrari

- a) R_4 Wasserstoff, Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxy, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 1-30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 29 C-Atomen, einen carbocyclischen Rest mit bis zu 29 C-Atomen, oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 20 C- und bis zu 9 Heteroatomen und R_5 Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxy, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 2-30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 29 C-Atomen, einen carbocyclischen Rest mit bis zu 29 C-Atomen, oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 20 C- und bis zu 9 Heteroatomen oder
- b) R_4 und R_5 gemeinsam einen substituierten oder unsubstituierten Alkyl- oder -Alkenylrest mit jeweils bis zu 15 C-Atomen, worin 1-3 C-Atome durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, bedeuten, und ihre Salze.

Die Formel I umfasst die von den entsprechenden tautomeren Purinderivaten abgeleiteten Formeln Ia und Ib, worin die Symbole die obengenannten Bedeutungen haben.





Wenn nicht anders angegeben, enthalten in der vorliegenden Offenbarung mit "nieder" bezeichnete organische Reste höchstens 7, vorzugsweise höchstens 4, Kohlenstoffatome.

Vorzugsweise steht q für 1-3. Nur wenn es aus sterischen Gründen möglich ist, kann q auch 4 oder 5 bedeuten, z.B. wenn R₁ für Fluor steht.

Acyl mit 1-30 C-Atomen R₄ oder R₅ leitet sich von einer gegebenenfalls funktionell abgewandelten Carbonsäure ab und ist insbesondere eines der Teilformel Z-C(=W)-, worin W Sauerstoff, Schwefel oder Imino und Z Wasserstoff, Hydrocarbyl R^o mit bis zu 29 C-Atomen, Hydrocarbyloxy R^o-O-, oder eine Aminogruppe, insbesondere eine der Formel R₇(R₈)N-, bedeuten.

Hydrocarbyl (Kohlenwasserstoffrest) R^o ist ein acyclischer (aliphatischer), carbocyclischer oder carbocyclisch-acyclischer Kohlenwasserstoffrest, mit bis zu 29 C-Atomen, insbesondere bis zu 18, und vorzugsweise bis zu 12 Kohlenstoffatomen und ist gesättigt oder ungesättigt, unsubstituiert oder substituiert. Er kann auch anstelle von einem, zwei oder mehreren Kohlenstoffatomen gleiche oder verschiedene Heteroatome, wie insbesondere Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, im acyclischen und/oder cyclischen Teil enthalten; im letzteren Fall wird er als ein heterocyclischer Rest (Heterocyclylrest) oder ein heterocyclisch-acyclischer Rest bezeichnet.

Ungesättigte Reste sind solche, die eine oder mehrere, insbesondere konjugierte und/oder isolierte, Mehrfachbindungen (Doppel- und/oder Dreifachbindungen) enthalten. Der Begriff

cyclische Reste umfasst auch aromatische Reste, z.B. solche, worin mindestens ein 6-gliedriger carbocyclischer oder ein 5- bis 8gliedriger heterocyclischer Ring die maximale Anzahl nichtkumulierter Doppelbindungen enthält. Carbocyclische Reste, worin mindestens ein Ring als ein 6gliedriger aromatischer Ring (d.h. Benzolring) vorliegt, werden als Arylreste bezeichnet.

Ein acyclischer unsubstituierter Kohlenwasserstoffrest ist insbesondere ein gerader oder verzweigter Niederalkyl-, Niederalkenyl-, Niederalkadienyl- oder Niederalkinylrest.

Niederalkyl ist z.B. Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sek-Butyl oder tert-Butyl, weiter auch n-Pentyl, Isopentyl, n-Hexyl, Isohexyl und n-Heptyl; Niederalkenyl ist z.B. Allyl, Propenyl, Isopropenyl, 2- oder 3-Methallyl und 2- oder 3-Butenyl; Niederalkadienyl ist z.B. 1-Penta-2,4-dienyl; Niederalkinyl ist z.B. Propargyl oder 2-Butinyl. In entsprechenden ungesättigten Resten ist die Doppelbindung insbesondere in höherer als der α -Stellung zur freien Valenz lokalisiert.

Ein carbocyclischer Kohlenwasserstoffrest ist insbesondere ein mono-, bi- oder polycyclischer Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Cycloalkadienylrest, oder ein entsprechender Arylrest. Bevorzugt sind Reste mit höchstens 14, insbesondere 12, Ringkohlenstoffatomen und 3- bis 8-, vorzugsweise 5- bis 7-, vor allem 6gliedrigen Ringen, wobei sie auch einen oder mehrere, z.B. zwei, acyclische Reste, z.B. die oben genannten, und insbesondere die Niederalkylreste, oder weitere carbocyclische Reste tragen können. Carbocyclisch-acyclische Reste sind solche, in welchen ein acyclischer Rest, insbesondere einer mit höchstens 7, vorzugsweise höchstens 4 Kohlenstoffatomen, wie vor allem Methyl, Ethyl und Vinyl, einen oder mehrere carbocyclische, gegebenenfalls aromatische Reste der obigen Definition trägt. Insbesondere sind Cycloalkyl-niederalkyl- und Arylniederalkylreste, sowie ihre im Ring und/oder Kette ungesättigten Analogen, welche den Ring am endständigen C-Atom der Kette tragen, zu erwähnen.

Cycloalkyl weist in erster Linie 3 bis und mit 10 C-Atome auf und ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, sowie Bicyclo[2,2,2]octyl, 2-Bicyclo[2,2,1]heptyl und Adamantyl, welche auch durch 1, 2 oder mehrere, z.B. niedere, Alkylreste, vor allem Methylreste, substituiert sein können; Cycloalkenyl ist z.B. einer der bereits genannten monocyclischen Cycloalkylreste, der eine Doppelbindung in 1-, 2- oder 3-

Stellung trägt. Cycloalkyl-niederalkyl oder -niederalkenyl ist z.B. ein durch einen der oben genannten Cycloalkylreste substituiertes -methyl, -1- oder -2-ethyl, -1- oder -2-vinyl, -1-, -2- oder -3-propyl bzw. -allyl, wobei die am Ende der linearen Kette substituierten bevorzugt sind.

Ein Arylrest ist in erster Linie ein Phenyl, ferner ein Naphthyl, wie 1- oder 2-Naphthyl, ein Biphenyl, wie insbesondere 4-Biphenyl, weiter auch ein Anthryl, Fluorenyl und Azuleny, sowie ihre aromatischen Analogen mit einem oder mehreren gesättigten Ringen. Bevorzugte Arylniederalkyl- und niederalkenyl-Reste sind z.B. Phenylniederalkyl oder Phenylniederalkenyl mit endständigem Phenylrest, wie z.B. Benzyl, Phenethyl, 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl, Diphenylmethyl (Benzhydryl), Trityl und Cinnamyl, ferner auch 1- oder 2-Naphthylmethyl. Unter Arylresten, die acyclische Reste, wie Niederalkyl, tragen, sind insbesondere o-, m- und p-Tolyl und Xylylreste mit verschieden situierten Methylresten zu erwähnen.

Heterocyclische Reste, einschliesslich heterocyclisch-acyclische Reste, sind insbesondere monocyclische, aber auch bi- oder polycyclische, aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetrazacyclische Reste aromatischen Charakters, sowie entsprechende partiell oder in erster Linie ganz gesättigte heterocyclische Reste dieser Art, wobei solche Reste gegebenenfalls, z.B. wie die obgenannten carbocyclischen oder Arylreste, weitere acyclische, carbocyclische oder heterocyclische Reste tragen können und/oder durch funktionelle Gruppen mono-, di- oder polysubstituiert sein können. Der acyclische Teil in heterocyclisch-acyclischen Resten hat z.B. die für die entsprechenden carbocyclisch-acyclischen Reste gegebene Bedeutung. In erster Linie sind es unsubstituierte oder substituierte monocyclische Reste mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, wie 2-Aziridinyl, und insbesondere aromatische Reste dieser Art, wie Pyrrol, z.B. 2-Pyrrol oder 3-Pyrrol, Pyridyl, z.B. 2-, 3- oder 4-Pyridyl, ferner Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, oder Furyl, z.B. 2-Furyl; analoge bicyclische Reste mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom sind z.B. Indolyl, wie 2- oder 3-Indolyl, Chinolyl, wie 2- oder 4-Chinolyl, Isochinolyl, wie 3- oder 5-Isochinolyl, Benzofuranyl, wie 2-Benzofuranyl, Chromenyl, wie 3-Chromenyl, oder Benzothienyl, wie 2- oder 3-Benzothienyl; bevorzugte monocyclische und bicyclische Reste mit mehreren Heteroatomen sind z.B. Imidazolyl, wie 2-Imidazolyl, Pyrimidinyl, wie 2- oder 4-Pyrimidinyl, Oxazolyl, wie 2-Oxazolyl, Isoxazolyl, wie 3-Isoxazolyl, oder Thiazolyl, wie 2-

Thiazolyl, bzw. Benzimidazolyl, wie 2-Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, wie 2-Benzoxazolyl, oder Chinazolyl, wie 2-Chinazolinyll. Entsprechende partiell oder, insbesondere, ganz gesättigte analoge Reste kommen auch in Betracht, wie 2-Tetrahydrofuryl, 4-Tetrahydrofuryl, 2- oder 3-Pyrrolidyl, 2-, 3-, oder 4-Piperidyl, sowie auch 2- oder 3-Morpholinyll, 2- oder 3-Thiomorpholinyll, 2-Piperazinyl und N,N'-Bis-niederalkyl-2-piperazinyl-Reste. Diese Reste können auch einen oder mehrere acyclische, carbocyclische oder heterocyclische Reste, insbesondere die oben genannten, tragen. Heterocyclisch-acyclische Reste sind insbesondere von acyclischen Resten mit höchstens 7, vorzugsweise höchstens 4 Kohlenstoffatomen, z.B. von den oben genannten, abgeleitet und können einen, zwei oder mehrere heterocyclische Reste, z.B. die oben genannten, tragen, wobei der Ring zur Kette auch durch einen seiner Stickstoffatome gebunden werden kann.

Wie bereits erwähnt wurde, kann ein Hydrocarbyl (einschliesslich eines Heterocyclis) durch einen, zwei oder mehrere gleichartige oder verschiedenartige Substituenten (funktionelle Gruppen) substituiert sein; die folgenden Substituenten kommen insbesondere in Betracht: freie, veretherte und veresterte Hydroxylgruppen; Mercapto- sowie Niederalkylthio- und gegebenenfalls substituierte Phenylthiogruppen; Halogenatome, wie Chlor und Fluor, aber auch Brom und Iod; Oxogruppen, welche in der Form von Formyl- (d.h. Aldehydo-) und Keto-gruppen, auch als entsprechende Acetale bzw. Ketale vorliegen; Azido- und Nitrogruppen; primäre, sekundäre und vorzugsweise tertiäre Aminogruppen, durch konventionelle Schutzgruppen geschützte primäre oder sekundäre Aminogruppen, Acylaminogruppen und Diacylaminogruppen, sowie gegebenenfalls funktionell abgewandelte Sulfogruppen, wie Sulfamoyl- oder in Salzform vorliegende Sulfogruppen. Alle diese funktionellen Gruppen dürfen sich nicht am C-Atom befinden, von dem die freie Valenz ausgeht, vorzugsweise sind sie von dieser durch 2- oder auch mehrere C-Atome getrennt. Der Hydrocarbylrest kann auch freie und funktionell abgewandelte Carboxylgruppen, wie in Salzform vorliegende oder veresterte Carboxylgruppen, gegebenenfalls einen oder zwei Kohlenwasserstoffreste tragende Carbamoyl-, Ureido- oder Guanidinogruppen, und Cyangruppen tragen.

Eine als Substituent im Hydrocarbyl vorliegende veretherte Hydroxylgruppe ist z.B. eine Niederalkoxygruppe, wie die Methoxy-, Ethoxy-, Propoxy-, Isopropoxy-, Butoxy- und tert-Butoxygruppe, welche auch substituiert sein kann. So kann eine solche Niederalkoxygruppe

durch Halogenatome, z.B. ein-, zwei- oder mehrfach, insbesondere in 2-Stellung, wie im 2,2,2-Trichlorethoxy-, 2-Chlorethoxy- oder 2-Jodethoxyrest, oder durch Hydroxy bzw. Niederalkoxyreste, jeweils vorzugsweise einfach, insbesondere in 2-Stellung, wie im 2-Methoxyethoxyrest, substituiert sein. Eine besonders bevorzugte Ausgestaltung der veretherten Hydroxylgruppen liegt in Oxaalkylresten vor, in welchen in einem, vorzugsweise linearen, Alkyl ein oder mehrere C-Atome durch Sauerstoffatome ersetzt sind, die vorzugsweise durch mehrere (vor allem 2) C-Atome voneinander getrennt sind, so dass sie eine, gegebenenfalls mehrfach sich wiederholende Gruppe $(-O-CH_2-CH_2)_n$, worin $n = 1$ bis 14 ist, bilden. Ferner sind solche veretherte Hydroxylgruppen auch gegebenenfalls substituierte Phenoxyreste und Phenylniederalkoxyreste, wie vor allem Benzyloxy, Benzhydryloxy und Triphenylmethoxy (Tritylloxy), sowie Heterocycloxyreste, wie insbesondere 2-Tetrahydropyranyloxy. Als eine besondere veretherte Hydroxylgruppe ist die Gruppierung Methylendioxy und Ethylendioxy zu bezeichnen, wobei erstere in der Regel 2 benachbarte C-Atome überbrückt, insbesondere in Arylresten, und letztere an einem und demselben C-Atom gebunden und als Schutzgruppe für Oxo anzusehen ist.

Unter veretherten Hydroxylgruppen sind in diesem Zusammenhang auch silylierte Hydroxylgruppen zu verstehen, wie sie z.B. in Triniederalkylsilyloxy, wie Trimethylsilyloxy und Dimethyl-tert-butylsilyloxy, oder Phenylidiniederalkylsilyloxy bzw. Niederalkyl-diphenylsilyloxy vorliegen.

Eine als Substituent im Hydrocarbyl vorliegende veresterte Hydroxylgruppe ist z.B. Niederalkanoyloxy.

Eine als Substituent im Hydrocarbyl vorliegende veresterte Carboxylgruppe ist eine solche, in welcher das Wasserstoffatom durch einen der oben charakterisierten Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise einen Niederalkyl- oder Phenylniederalkylrest, ersetzt ist; als Beispiel einer veresterten Carboxylgruppe ist z.B. Niederalkoxycarbonyl oder gegebenenfalls im Phenylteil substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl, insbesondere die Methoxy-, Ethoxy-, tert-Butoxy- und Benzyloxycarbonylgruppe, sowie auch eine lactonisierte Carboxylgruppe zu nennen.

Eine primäre Aminogruppe -NH_2 als Substituent des Hydrocarbys kann auch in geschützter Form vorliegen. Eine sekundäre Aminogruppe trägt anstelle eines der beiden Wasserstoffatome einen Hydrocarbylrest, vorzugsweise einen unsubstituierten, wie einen der oben genannten, insbesondere Niederalkyl, und kann auch in einer geschützten Form vorliegen.

Eine als Substituent im Hydrocarbyl vorkommende tertiäre Aminogruppe trägt 2 verschiedene oder, vorzugsweise, gleiche Hydrocarbylreste (einschliesslich der heterocyclischen Reste), wie die oben charakterisierten unsubstituierten Hydrocarbylreste, insbesondere Niederalkyl.

In einer Gruppe der Formel $\text{R}_7(\text{R}_8)\text{N-}$ bedeuten R_7 und R_8 unabhängig je Wasserstoff, Niederalkylsulfonyl, unsubstituiertes oder, z.B. durch Amino, Guanidino, Phenyl, Hydroxyphenyl, Carboxy, Carbamoyl, Imidazolyl, Mercapto oder Methylthio, substituiertes acyclisches $\text{C}_1\text{-C}_7$ -Hydrocarbyl (wie insbesondere $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl oder $\text{C}_2\text{-C}_4$ -Alkenyl) oder monocyclisches, gegebenenfalls durch $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy, Halogen und/oder Nitro substituiertes Aryl, Aralkyl oder Aralkenyl mit höchstens 10 C-Atomen, wobei die kohlenstoffhaltigen Reste R_7 und R_8 durch eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung oder ein Sauerstoff-, Schwefel- oder gegebenenfalls durch Hydrocarbyl substituiertes Stickstoffatom untereinander gebunden sein können. In einem solchen Fall bilden sie zusammen mit dem Stickstoffatom der Aminogruppe einen stickstoffhaltigen heterocyclischen Ring. Als Beispiel von besonders bevorzugten Gruppen der Formel $\text{R}_7(\text{R}_8)\text{N-}$ sind die folgenden zu nennen: Amino, Niederalkylamino, wie Methylamino, ω -Amino-niederalkylamino, wie 2-Aminoethylamino oder 3-Amino-propylamino; Diniederalkylamino, wie Dimethylamino oder Diethylamino; Pyrrolidino, 2-Hydroxymethyl-pyrrolidino, Piperidino, 4-(2-Amino-ethyl)-piperidino, Morpholino, Thiomorpholino; Piperazino, 4-Methyl-piperazino, 4-(2-Amino-ethyl)-piperazino, gegebenenfalls, insbesondere im Phenylteil, z.B. durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen und/oder Nitro substituiertes Phenylamino, Diphenylamino oder Dibenzylamino; unter den geschützten dann insbesondere Niederalkoxycarbonylamino, wie tert-Butoxycarbonylamino, Phenylniederalkoxycarbonylamino, wie 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino, sowie 9-Fluorenylmethoxycarbonylamino. Bevorzugte Gruppen der Formel Z-C(=W)- , worin Z eine Gruppe der Formel $\text{R}_7(\text{R}_8)\text{N-}$ bedeutet, sind Carbamoyl, N-Methyl-carbamoyl, N-(ω -Amino-niederalkyl)-carbamoyl, N-(α -Amino-acyl)-carbamoyl, N-Phenyl-carbamoyl, N-Methylsulfonyl-carbamoyl sowie entsprechende Reste, worin W nicht für Sauerstoff,

sondern für Schwefel oder Imino steht, wie Amidino, N-Methyl-amidino [$\text{CH}_3\text{-NH-C(=NH)-}$], N-Methyl-thiocarbamoyl [$\text{CH}_3\text{-NH-C(=S)-}$] oder N-(ω -Amino-niederalkyl)-thiocarbamoyl.

Sofern nicht abweichend aufgeführt, können vor- und nachfolgend aromatische carbocyclische und heterocyclische Hydrocarbylreste ein- oder mehrfach, wie zwei- oder dreifach, substituiert sein, insbesondere durch $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, ferner Carboxy, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxycarbonyl, Methylendioxy, und/oder Cyano. Vor- und nachstehend angegebene reduzierte Angaben über Substituenten sind als Bevorzugungen anzusehen.

Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen der Formel I sind z.B. solche, worin Hydrocarbyl R^0 die folgenden bevorzugten Bedeutungen eines acyclischen Hydrocarbyls hat: ein $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -Alkyl, ein $\text{C}_2\text{-C}_{20}$ -Hydroxyalkyl, dessen Hydroxylgruppe sich in beliebiger Stellung ausser 1-Stellung, vorzugsweise in 2-Stellung befindet, ein Cyano- $[\text{C}_1\text{-C}_{20}]$ -alkyl, dessen Cyanogruppe sich vorzugsweise in 1- oder ω -Stellung befindet, oder ein Carboxy- $[\text{C}_1\text{-C}_{20}]$ -alkyl, dessen Carboxylgruppe sich vorzugsweise in 1- oder ω -Stellung befindet und gegebenenfalls auch in Salzform oder als ein $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylester ($\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxycarbonyl) oder Benzylester (Benzylloxycarbonyl) vorliegen kann, sowie ein $\text{C}_3\text{-C}_{20}$ -Alkenyl, dessen freie Valenz sich nicht an demselben C-Atom wie die Doppelbindung befindet, wobei alle genannten Reste, ausgenommen diejenigen mit der $\text{C}_3\text{-C}_5$ -Alkyl-Grundstruktur, eine lineare (unverzweigte) Alkylkette aufweisen; weiter auch ein lineares (Mono-, Di- bis Hexa)-oxaalkyl mit 4-20 Kettengliedern, worin eines oder mehrere der C-Atome, von C-3 an, eines linearen $\text{C}_4\text{-C}_{20}$ -Alkyls durch Sauerstoffatome, welche voneinander durch mindestens 2 C-Atome getrennt sind und vorzugsweise sich in Stellungen 3-, 6-, 9-, 12-, 15- und 18- befinden, ersetzt ist.

Bevorzugte erfindungsgemässe Verbindungen der Formel I sind auch solche, worin Hydrocarbyl R^0 die folgenden bevorzugten Bedeutungen eines carbocyclischen oder heterocyclischen, sowie auch carbocyclisch-acyclischen bzw. heterocyclisch-acyclischen Hydrocarbyls hat: ein bicyclisches oder vorzugsweise monocyclisches Aryl, vor allem Phenyl, ferner Naphthyl, welches einen oder mehrere der folgenden Substituenten tragen kann: Halogenatome, insbesondere Fluor, Chlor und Brom, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkylreste, insbesondere Methyl, $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkoxygruppen, insbesondere Methoxy, Methylendioxy, Nitrogruppen

und/oder Carboxylgruppen, welche frei, in einer Salzform, oder als C₁-C₄-Alkylester, insbesondere Methoxycarbonyl oder Ethoxycarbonyl, vorliegen können. Vorzugsweise tragen die Arylreste nicht mehr als 2 Substituenten, insbesondere solche gleicher Art, oder nur einen einzigen; vor allem sind sie unsubstituiert. Als ein bevorzugtes heterocyclisches Hydrocarbyl (Heterocyclyl) kommt z.B. ein solches in Betracht, welches den oben hervorgehobenen Arylresten analog ist und anstelle eines oder 2 C-Atome je ein Heteroatom, insbesondere Stickstoff, enthält, wie ein Pyridyl oder Chinolyl, bzw. Chinazolyl, wobei die freie Valenz an einem C-Atom lokalisiert ist, und auch dementsprechend substituiert sein kann. Bevorzugte carbocyclisch-acyclische und heterocyclisch-acyclische Hydrocarbylreste sind solche, worin zwei oder drei, vorzugsweise aber nur einer, der oben definierten cyclischen Reste, vorzugsweise der unsubstituierten, durch ein C₁-C₃-Alkyl getragen wird, wobei sie vorzugsweise alle an einem C-Atom, vorzugsweise dem endständigen, lokalisiert sind; am meisten bevorzugt ist unsubstituiertes Benzyl.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin R^o C₁-C₇-Alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy-C₂-C₁₆-alkyl, insbesondere Hydroxy-C₂-C₁₄-alkyl, Cyano-C₁-C₇-alkyl, insbesondere Cyano-C₁-C₄-alkyl, Carboxy-C₁-C₇-alkyl, insbesondere Carboxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₇-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₇-alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₄-alkyl, Benzyloxy-carbonyl-C₁-C₇-alkyl, insbesondere Benzyloxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₇-Alkenyl, Phenyl, Naphthyl, Pyridyl, Chinolyl, bzw. Chinazolyl, oder Phenyl-C₁-C₇-alkyl, insbesondere Phenyl-C₁-C₃-alkyl, bedeutet, wobei die jeweiligen aromatischen Reste ferner auch durch C₁-C₇-Alkyl, insbesondere C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₇-Alkoxy, insbesondere C₁-C₄-Alkoxy, Halogen, Nitro, Trifluormethyl, ferner Carboxy, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl, Methylen-dioxy und/oder Cyano substituiert sein können, wobei die Hydroxygruppe im entsprechend substituierten Alkylrest insbesondere in 2-Stellung und wobei die Cyano-, Carboxy-, Alkoxy-carbonyl-, Benzyloxy-carbonyl- bzw. Phenylgruppe im entsprechend substituierten Alkylrest insbesondere in 1-oder ω-Stellung lokalisiert ist.

Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin R^o C₁-C₄-Alkyl, wie Methyl oder Ethyl, Hydroxy-C₂-C₁₄-alkyl, wie 2-Hydroxy-propyl, -hexyl, -decyl oder -tetradecyl, Cyano-C₁-C₄-alkyl, wie 2-Cyano-ethyl, Carboxy-C₁-C₄-alkyl, wie Carboxymethyl, C₁-C₄-Alkoxy-carbonyl-C₁-C₄-alkyl, wie Methoxycarbonyl-methyl oder -ethyl, C₃-C₇-Alkenyl, wie Allyl, oder Phenyl bedeutet, wobei die Hydroxygruppe im entsprechend substituierten Alkyl

vorzugsweise in 2-Stellung und die Cyano-, Carboxy bzw. Alkoxy-carbonylgruppe insbesondere in 1- oder ω -Stellung lokalisiert ist.

Ein substituierter aliphatischer Kohlenwasserstoffrest R_4 oder R_5 mit bis zu 29 C-Atomen ist ein substituierter Alkyl- oder jeweils ein- oder mehrfach ungesättigter Alkenyl- oder Alkynylrest mit jeweils bis zu 29 C-Atomen, d.h. ein substituierter C_1 - C_{29} -Alkyl-, C_2 - C_{28} -Alkenyl- oder C_2 - C_{28} -Alkynylrest. In der Regel haben diese Reste einschliesslich ihrer Substituenten nicht mehr als 19; insbesondere nicht mehr als 12 und in erster Linie nicht mehr als 10 C-Atome. Als Substituenten kommen auch cyclische Reste in Frage, so dass R_4 und R_5 jeweils auch carbocyclisch-aliphatische Reste oder heterocyclisch-aliphatische Reste mit jeweils bis zu 29 C-Atomen sein können. Der substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffrest, wie vorzugsweise Ethyl- oder n-Propylrest, kann einen oder mehrere, gleiche oder voneinander verschiedene Reste tragen. In Abhängigkeit von der Art der Substituenten können diese über eine Einfach- oder Mehrfachbindung angehängt oder spiroverknüpft sein. Bevorzugte Substituenten sind Halogen, wie Chlor, Fluor, Brom oder Iod, Amino, Niederalkylamino, ω -Amino-niederalkylamino, Niederalkanoylamino, Aroylamino, wie insbesondere Benzoylamino, Hydroxylamino, Hydroxylimino, Niederalkoxy-amino, Aryloxyamino, wie insbesondere Phenylloxyamino, Amino-cyclohexyl-amino-, Amino-phenyl-amino-, Carbamoyl-amino (Ureido, $-NH-C(=O)-NH_2$), (N-Niederalkyl-carbamoyl)-amino ($-NH-C(=O)-NH$ -niederalkyl), (N- ω -Amino-niederalkyl]-carbamoyl)-amino ($-NH-C(=O)-NH$ -niederalkyl- NH_2), (N-Phenyl-carbamoyl)-amino ($-NH-C(=O)-NH$ -phenyl), Thio, Niederalkylthio, wie Methylthio, Thiocarbamoyl ($-C(=S)-NH_2$), Thioureido ($-NH-C(=S)-NH_2$), N-Niederalkyl-thioureido ($-NH-C(=S)-NH$ -niederalkyl), N-Phenyl-thioureido ($-NH-C(=S)-NH$ -phenyl), Guanidino, N-Niederalkyl-guanidino, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Aryloxycarbonyl, wie insbesondere Phenyl-oxycarbonyl, Benzylloxycarbonyl, Hydroxylaminocarbonyl, Aminoacyl-amino, Carbamoyl, Amidino ($-C[=NH]-NH_2$), Cyano, Hydroxy, Niederalkoxy, Aryloxy, wie insbesondere Phenyl-oxy, Aminocarbonyl-oxy ($-O-C(=O)-NH_2$), Oxo, Aminosulfonyl und Niederalkylsulfonyl-amino.

Aminoacyl als Teil des obengenannten Aminoacyl-amino Substituenten eines aliphatischen Kohlenwasserstoffrestes R_4 oder R_5 ist insbesondere der C-terminale Rest einer Aminosäure, wie einer α -Aminosäure, z.B. einer in der Natur vorkommenden α -Aminosäuren, insbesondere einer der 20 essentiellen α -Aminosäuren, die regelmässig in Proteinen vorkommen, d.h. Glycin, Alanin, Phenylalanin, Prolin, Valin, Leucin, Isoleucin, Serin, Threonin,

Cystein, Methionin, Tyrosin, Tryptophan, Arginin, Histidin, Lysin, Glutaminsäure, Glutamin, Asparaginsäure und Asparagin, zuzüglich Phenylglycin. Vorzugsweise ist Aminoacyl Amino-niederalkanoyl, welches unsubstituiert oder durch Amino, Phenyl, Hydroxyphenyl, Hydroxy, Mercapto, Methylthio, Indol-3-yl, Carbamoyl, Carboxy, Guanidino oder Imidazolyl substituiert ist.

Bevorzugte substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffreste R_4 oder R_5 ohne cyclische Substituenten sind z.B. 2-Carbamoyl-1-carboxy-eth-1-yl, 3-Amino-2-hydroxy-prop-1-yl, 3-Amino-prop-1-yl, 3-Amino-2,2-dimethyl-prop-1-yl, 3-Amino-2-oxo-prop-1-yl, 3-Amino-1-carboxy-prop-1-yl, 3-Amino-3-carboxy-prop-1-yl, 1,1-Dicarbamoyl-methyl, 2-Carbamoyl-eth-1-yl, 3-Amino-1,3-di-hydroxylimino-prop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-hydroxylimino-eth-1-yl, 1-Hydroxylimino-2-thiocarbamoyl-eth-1-yl, 3-Amino-3-hydroxylimino-1-thio-prop-1-yl, 3-Amino-pent-1-yl, 1-Amino-pent-3-yl, 1-Amidino-1-carbamoyl-methyl, 4-Amino-1,1,1,3,5,5,5-heptafluor-pent-2-yl, 3-Amino-1,3-dicarboxy-prop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-ethoxycarbonyl-eth-1-yl, 2-Amino-1,2-dithio-eth-1-yl, 2-Amino-1,2-dioxo-eth-1-yl, 2-Amino-2-methyl-prop-1-yl, 1-Amino-2-methyl-prop-2-yl, 2-Amino-prop-1-yl, 1-Amino-prop-2-yl, 2-Amino-eth-1-yl, 2-Amino-2-carboxy-eth-1-yl, 2-Amino-1-carboxy-eth-1-yl, Carbamoyl-methyl, 1-Carbamoyl-3-methyl-but-1-yl, 2-Amino-1,2-dicarboxy-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-3-methylthio-prop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methyl-prop-1-yl, 1-Carbamoyl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-cyano-methyl, 1-Carbamoyl-3-carboxy-3-fluor-prop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-carboxy-eth-1-yl, 2-Amino-4-carboxy-but-1-yl, 1-Amino-4-carboxy-but-2-yl, 1-Carbamoyl-4-guanidino-but-1-yl, 1-Carbamoyl-5-amino-pent-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxy-prop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methyl-but-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxy-eth-1-yl, 1,3-Dicarbamoyl-prop-1-yl, 2-Amino-but-1-yl, 1-Amino-but-2-yl, 1-Carbamoyl-pent-1-yl und 1-Carbamoyl-but-1-yl.

Ein carbocyclisch-aliphatischer Rest R_4 oder R_5 kann sowohl im carbocyclischen als auch im aliphatischen Teil substituiert sein und ist z.B. ein cycloaliphatisch-aliphatischer Rest, z.B. Cycloalkyl-niederalkyl oder -niederalkenyl, z.B. ein durch einen der oben oder unten genannten Cycloalkylreste substituiertes -methyl, -l- oder -2-ethyl, -1- oder -2-vinyl, -1-, -2- oder -3-propyl bzw. -allyl, wobei die am Ende der linearen Kette substituierten bevorzugt sind, oder ein aromatisch-aliphatischer Rest. Bevorzugte carbocyclisch-aliphatische Reste R_4 oder R_5 sind z.B. Benzyl, 2-Phenyl-ethyl, 3-Aminomethyl-benzyl, (1-Hydroxy-cyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethyl-cyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenyl-ethyl)-

carbamoyl]-2-carbamoyl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenyl-methyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyl-eth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyl-eth-1-yl, 2-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyl-eth-1-yl, 3-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyl-prop-1-yl, 1-Adamantyl-2-amino-prop-1-yl und 1-Adamantyl-1-amino-prop-2-yl.

Ein heterocyclisch-aliphatischer Rest R_4 oder R_5 kann sowohl im heterocyclischen als auch im aliphatischen Teil substituiert sein. Bevorzugte heterocyclisch-aliphatische Reste R_4 oder R_5 sind z.B. (2-Furyl)-methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-yl-ethyl, 2-Piperidino-ethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)-ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-(β -indolyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yl-eth-1-yl, 3-Aminomethyl-oxetan-3-yl-methyl und 1-(Acetoxy-imino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl.

Ein carbocyclischer Rest R_4 oder R_5 mit bis zu 29 C-Atomen ist ein solcher unsubstituierter oder substituierter Kohlenwasserstoffrest, d.h. ein solcher cycloaliphatischer oder aromatischer Rest. Ein carbocyclischer Kohlenwasserstoffrest ist insbesondere ein mono-, bi- oder polycyclischer Cycloalkyl-, Cycloalkenyl- oder Cycloalkadienylrest, oder ein entsprechender Arylrest. Bevorzugt sind Reste mit höchstens 14, insbesondere 12, Ringkohlenstoffatomen und 3- bis 8-, vorzugsweise 5- bis 7-, vor allem 6gliedrigen Ringen, wobei sie auch einen oder mehrere, z.B. zwei, acyclische Reste, z.B. die oben genannten, und insbesondere die Niederalkylreste, oder weitere carbocyclische Reste tragen können.

Cycloalkyl, das durch die Reste R_4 oder R_5 repräsentiert wird, weist in erster Linie 3 bis und mit 10 C-Atome auf und ist z.B. Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl, sowie Bicyclo[2,2,2]octyl, 2-Bicyclo[2,2,1]heptyl und Adamantyl, welche auch durch 1, 2 oder mehrere, z.B. niedere, Alkylreste, vor allem Methylreste, substituiert sein können; Cycloalkenyl ist z.B. einer der bereits genannten monocyclischen Cycloalkylreste, der eine Doppelbindung in 1-, 2- oder 3-Stellung trägt.

Ein Arylrest, der durch die Reste R_4 oder R_5 repräsentiert wird, ist in erster Linie ein Phenyl-, ferner ein Naphthyl-, wie 1- oder 2-Naphthyl-, ein Biphenyl-, wie insbesondere 4-Biphenyl-, weiter auch ein Anthryl-, Fluorenyl- oder Azulenylrest, sowie ihre aromatischen Analogen mit einem oder mehreren gesättigten Ringen. Bevorzugte Arylniederalkyl- und nieder-

alkenyl-Reste sind z.B. Phenylniederalkyl oder Phenyl-niederalkenyl mit endständigem Phenylrest, wie z.B. Benzyl, Phenethyl, 1-, 2- oder 3-Phenylpropyl, Diphenylmethyl (Benzhydryl), Trityl und Cinnamyl, ferner auch 1- oder 2-Naphthylmethyl. Unter Arylresten, die acyclische Reste, wie Niederalkyl, tragen, sind insbesondere *o*-, *m*- und *p*-Tolyl und Xylylreste mit verschieden situierten Methylresten zu erwähnen.

Bevorzugte carbocyclische Reste R_4 oder R_5 sind z.B. 2-Amino-cyclohex-1-yl, 3-Amino-cyclohex-1-yl, 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethyl-cyclopent-1-yl, 3-Amino-adamantan-1-yl, 2-Carbamoyl-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 2-Carbamoyl-cyclohex-1-yl und 9-Amino-spiro[4,4]non-1-yl.

Heterocyclische Reste R_4 oder R_5 mit bis zu 20 C- und bis zu 9 Heteroatomen sind vorzugsweise über eines ihrer Ringkohlenstoffatome gebunden und sind insbesondere monocyclische, aber auch bi- oder polycyclische, aza-, thia-, oxa-, thiaza-, oxaza-, diaza-, triaza- oder tetrazacyclische Reste aromatischen Charakters, sowie entsprechende partiell oder in erster Linie ganz gesättigte heterocyclische Reste dieser Art, wobei solche Reste gegebenenfalls, z.B. wie die obgenannten carbocyclischen oder Arylreste, weitere acyclische, carbocyclische oder heterocyclische Reste tragen können und/oder durch funktionelle Gruppen mono-, di- oder polysubstituiert sein können. In erster Linie sind es unsubstituierte oder substituierte monocyclische Reste mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom, wie 2-Aziridinyl, und insbesondere aromatische Reste dieser Art, wie Pyrrol, z.B. 2-Pyrrol oder 3-Pyrrol, Pyridyl, z.B. 2-, 3- oder 4-Pyridyl, ferner Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, oder Furyl, z.B. 2-Furyl; analoge bicyclische Reste mit einem Stickstoff-, Sauerstoff- oder Schwefelatom sind z.B. Indolyl, wie 2- oder 3-Indolyl, Chinolyl, wie 2- oder 4-Chinolyl, Isochinolyl, wie 3- oder 5-Isochinolyl, Benzofuranyl, wie 2-Benzofuranyl, Chromenyl, wie 3-Chromenyl, oder Benzothienyl, wie 2- oder 3-Benzothienyl; bevorzugte monocyclische und bicyclische Reste mit mehreren Heteroatomen sind z.B. Imidazolyl, wie 2-Imidazolyl, Pyrimidinyl, wie 2- oder 4-Pyrimidinyl, Oxazolyl, wie 2-Oxazolyl, Isoxazolyl, wie 3-Isoxazolyl, oder Thiazolyl, wie 2-Thiazolyl, bzw. Benzimidazolyl, wie 2-Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, wie 2-Benzoxazolyl, oder Chinazolyl, wie 2-Chinazolyl. Entsprechende partiell oder, insbesondere, ganz gesättigte analoge Reste kommen auch in Betracht, wie 2-Tetrahydrofuryl, 4-Tetrahydrofuryl, 2- oder 3-Pyrrolidyl, 2-, 3-, oder 4-Piperidyl, sowie auch 2- oder 3-Morpholinyl, 2- oder 3-Thiomorpholinyl, 2-Piperazinyl und N,N'-Bis-niederalkyl-2-piperazinyl-Reste.

Diese Reste können auch einen oder mehrere acyclische, carbocyclische oder heterocyclische Reste, insbesondere die oben genannten, tragen.

Ein heterocyclischer Rest R_4 oder R_5 kann durch einen, zwei oder mehrere gleichartige oder verschiedenartige Substituenten (funktionelle Gruppen) substituiert sein; die folgenden Substituenten kommen insbesondere in Betracht: freie, veretherte und veresterte Hydroxylgruppen; Mercapto- sowie Niederalkylthio- und gegebenenfalls substituierte Phenylthiogruppen; Halogenatome, wie Chlor und Fluor, aber auch Brom und Iod; Oxogruppen, welche in der Form von Formyl- (d.h. Aldehydo-) und Keto-gruppen, auch als entsprechende Acetale bzw. Ketale vorliegen; Azido- und Nitrogruppen; primäre, sekundäre und vorzugsweise tertiäre Aminogruppen, durch konventionelle Schutzgruppen geschützte primäre oder sekundäre Aminogruppen, Acylaminogruppen und Diacylaminogruppen, sowie gegebenenfalls funktionell abgewandelte Sulfogruppen, wie Sulfamoyl- oder in Salzform vorliegende Sulfogruppen. Alle diese funktionellen Gruppen dürfen sich nicht am C-Atom befinden, von dem die freie Valenz ausgeht, vorzugsweise sind sie von dieser durch 2- oder auch mehrere C-Atome getrennt. Der heterocyclische Rest kann auch freie und funktionell abgewandelte Carboxylgruppen, wie in Salzform vorliegende oder veresterte Carboxylgruppen, gegebenenfalls einen oder zwei Kohlenwasserstoffreste tragende Carbamoyl-, Ureido- oder Guanidinogruppen, und Cyangruppen tragen.

Bevorzugte heterocyclische Reste R_4 oder R_5 sind z.B. 5-Amino-2-oxa-1,3-diazol-4-yl, 4-Amino-thien-3-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlor-phenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[4-trifluor-phenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-carboxy-butyl)-tetrahydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-Carboxy-butyl)-tetrahydrothiophen-4-yl, [1,2,5]Oxadiazolo[3,4-b.](6-amino-pyrazin-5-yl), 2,5'-Diacetyl-3-amino-thieno[2,3-b.]thiophen-4'-yl und 3-Amino-2,5'-dipivaloyl-thieno[2,3-b.]thiophen-4'-yl.

Ein substituierter oder unsubstituierter Alkylen- oder -Alkenylenrest mit jeweils bis zu 15 C-Atomen, worin 1-3 C-Atome durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, der durch R_4 und R_5 gemeinsam dargestellt wird, hat vorzugsweise nicht mehr als 10 C-Atome. Substituenten sind z.B. die oben für substituierte aliphatische Kohlenwasserstoffreste R_5 genannten. Bevorzugte Reste sind z.B. 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Amino-propionyl)-3-aza-pentan-1,5-diyl sowie insbesondere 1-

Aminomethyl-butan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethyl-butan-1,4-diyl, 3-(2-Amino-ethyl)-pentan-1,5-diyl, 3-Aza-pentan-1,5-diyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$) oder 3-(2-Amino-ethyl)-3-aza-pentan-1,5-diyl ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}[-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2]-\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

Salze von Verbindungen der Formel I sind insbesondere Säureadditionssalze mit organischen oder anorganischen Säuren, insbesondere die pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Salze. Geeignete anorganische Säuren sind beispielsweise Kohlensäure (vorzugsweise in Form der Carbonate oder Bicarbonate); Halogenwasserstoffsäuren, wie Salzsäure; Schwefelsäure; oder Phosphorsäure. Geeignete organische Säuren sind beispielsweise Carbon-, Phosphon-, Sulfon- oder Sulfonaminsäuren, z.B. Essigsäure, Propionsäure, Octansäure, Decansäure, Dodecansäure, Glykolsäure, Milchsäure, 2-Hydroxybuttersäure, Gluconsäure, Glucosemonocarbonsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Adipinsäure, Pimelinsäure, Suberinsäure, Azelainsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Glucarsäure, Galactarsäure, Aminosäuren, wie Glutaminsäure, Asparaginsäure, N-Methylglycin, Acetyl-aminoessigsäure, N-Acetylasparagin oder N-Acetylcystin, Brenztraubensäure, Acetessigsäure, Phosphoserin, 2- oder 3-Glycerophosphorsäure, Glucose-6-phosphorsäure, Glucose-1-phosphorsäure, Fructose 1,6-bisphosphorsäure, Maleinsäure, Hydroxymaleinsäure, Methylmaleinsäure, Cyclohexancarbonsäure, Adamantancarbonsäure, Benzoesäure, Salicylsäure, 1- oder 3-Hydroxynaphthyl-2-carbonsäure, 3,4,5-Trimethoxybenzoesäure, 2-Phenoxybenzoesäure, 2-Acetoxybenzoesäure, 4-Aminosalicylsäure, Phthalsäure, Phenyl-essigsäure, Mandelsäure, Zimtsäure, Nicotinsäure, Isonicotinsäure, Glucuronsäure, Galacturonsäure, Methan- oder Ethansulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Ethan-1,2-disulfonsäure, Benzolsulfonsäure, 2-Naphthalinsulfonsäure, 1,5-Naphthalindisulfonsäure, 2-, 3- oder 4-Methylbenzolsulfonsäure, Methylschwefelsäure, Ethylschwefelsäure, Dodecylschwefelsäure, N-Cyclohexylsulfaminsäure, N-Methyl-, N-Ethyl- oder N-Propylsulfaminsäure, oder andere organische Protonensäuren, wie Ascorbinsäure.

Verbindungen der Formel I, die mindestens eine freie Carboxylgruppe tragen, können innere Salze oder Metall- oder Ammoniumsalze, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze bilden, z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze oder Ammoniumsalze mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen, wie tertiären Monoaminen, z.B. Triethylamin oder Tri-(2-hydroxyethyl)-amin, oder heterocyclischen Basen, z.B. N-Ethyl-piperidin oder N,N'-Dimethyl-piperazin.

Zur Isolierung oder Reinigung können auch pharmazeutisch ungeeignete Salze, wie z.B. Pikrate oder Perchlorate, Verwendung finden. Zur therapeutischen Anwendung gelangen nur die (bei den entsprechenden Dosen) pharmazeutisch verwendbaren, nicht-toxischen Salze, die deshalb bevorzugt sind.

Infolge der engen Beziehung zwischen den neuen Verbindungen in freier Form und in Form ihrer Salze, inkl. auch solcher Salze, die als Zwischenprodukte, z.B. bei der Reinigung der neuen Verbindungen oder zu ihrer Identifikation verwendet werden können, sind vorausgehend und nachfolgend unter den freien Verbindungen sinn- und zweckgemäss gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze zu verstehen.

Die Verbindungen der Formel I weisen wertvolle pharmakologisch verwendbare Eigenschaften auf. Insbesondere zeigen sie spezifische Hemmwirkungen, die von pharmakologischem Interesse sind.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze hemmen das Enzym p34^{cdc2}/cyclin B^{cdc13} Kinase. Diese Kinase steuert neben anderen cdc2-verwandten Kinasen bestimmte Phasen bei der Zellteilung, insbesondere den Übergang von der G₁-Phase in die S-Phase und vor allem den Übergang von der G₂-Phase in die M-Phase.

Der Zyklus einer eukaryotischen Zelle besteht in zeitlicher Reihenfolge aus der Interphase und der M-Phase. Die Interphase geht einher mit einer Vergrösserung der Zelle. Sie besteht ihrerseits in zeitlicher Reihenfolge aus der G₁-Phase, der S-Phase und der G₂-Phase. In der G₁-Phase (G = "Gap", d.h. Zwischenraum) verlaufen biosynthetische Prozesse in der Zelle. In der S-Phase (Synthese-Phase) erfolgt die Verdopplung der DNA. Dann tritt die Zelle in die G₂-Phase ein, die mit dem Beginn der Mitose endet.

Die M-Phase besteht in zeitlicher Reihenfolge ihrerseits aus der Teilung des Zellkerns (Mitose) und der Teilung des Cytoplasmas (Cytokinese).

Die obenerwähnte Hemmung des Enzyms p34^{cdc2}/cyclin B^{cdc13} Kinase lässt sich mit folgendem Versuch demonstrieren:

Man induziert mit 10 μ M 1-Methyl-adenin den Eintritt von Seestern Oocyten in die M-Phase, friert sie in flüssigem Stickstoff und bewahrt sie bei -80 °C auf. Bei Bedarf werden die Oocyten homogenisiert und zentrifugiert, wie beschrieben in D. Arion et al., Cell **55**, 371-378 (1988) und V. Riale und L. Meijer, Anticancer Res. **11**, 1581-1590 (1991). Zur Reinigung der p34^{cdc2}/cyclin B^{cdc13} Kinase gibt man den Überstand der Oocyten zu p9^{CKShs}-Sepharose Körnern, die aus rekombinantem menschlichen Protein p9^{CKShs} hergestellt werden, wie beschrieben in L. Azzi et al., Eur. J. Biochem. **203**, 353-360 (1992). Nach 30 Minuten bei 4°C unter ständiger Umdrehung werden die Körner ausgiebig gewaschen und die aktive p34^{cdc2}/cyclin B^{cdc13} Kinase wird mit freiem Protein p9^{CKShs} (3 mg/ml) eluiert. Die eluierte Kinase wird unter Verwendung von Histon H1 als Substrat geprüft wie beschrieben in L. Meijer et al., EMBO J. **8**, 2275-2282 (1989) und EMBO J. **10**, 1545-1554 (1991). In diesem Test haben die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze eine Hemmkonzentration IC₅₀ [μ Mol/Liter] von 0,0005 bis 4, meistens von 0,001 bis 3.

Aufgrund dieses Befundes ist zu erwarten, dass die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze zur Behandlung von hyperproliferativen Krankheiten verwendet werden können, wie Tumor und Psoriasis. —

Wie bereits aufgrund der obengeschilderten Hemmwirkung auf das Enzym p34^{cdc2}/cyclin B^{cdc13} Kinase erwartet werden kann, weisen die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze antiproliferative Eigenschaften auf, die sich in folgendem anderen Versuch direkt demonstrieren lassen: Dabei wird die Hemmwirkung der Verbindungen der Formel I auf das Wachstum von menschlichen T24 Blasenkarzinomzellen bestimmt. Diese Zellen werden in "Eagle's minimal essential medium", dem 5 % (V/V) fötales Kälberserum zugesetzt sind, in einem befeuchteten Inkubator bei 37°C und 5 Volumenprozent CO₂ in der Luft inkubiert. Die Karzinomzellen (1000-1500) werden in 96-Loch-Mikrotiterplatten eingesät und über Nacht unter den obengenannten Bedingungen inkubiert. Die Testsubstanz wird in seriellen Verdünnungen am Tag 1 hinzugefügt. Die Platten werden unter den obengenannten Bedingungen 5 Tage lang inkubiert. Während dieser Zeitspanne durchlaufen die Kontrollkulturen mindestens 4 Zellteilungen. Nach der Inkubation werden die Zellen mit 3,3%iger (G/V) wässriger Glutaraldehydlösung fixiert, mit Wasser gewaschen und mit 0,05%iger (Gewicht/Volumen) wässriger Methylenblaulösung

gefärbt. Nach dem Waschen wird der Farbstoff mit 3%iger (G/V) wässriger Salzsäure eluiert. Danach wird die optische Dichte (OD) pro Loch, welche der Zellanzahl direkt proportional ist, mit einem Photometer (Titertek multiskan) bei 665 nm gemessen. Die IC₅₀-Werte werden mit einem Computersystem unter Verwendung der Formel

$$\frac{\text{OD}_{665}(\text{Test}) \text{ minus OD}_{665}(\text{Anfang})}{\text{OD}_{665}(\text{Kontrolle}) \text{ minus OD}_{665}(\text{Anfang})} \times 100$$

errechnet. Die IC₅₀-Werte sind als diejenige Wirkstoffkonzentration definiert, bei der die Anzahl der Zellen pro Loch am Ende der Inkubationszeit nur 50 % der Zellanzahl in den Kontrollkulturen beträgt. Die so ermittelten IC₅₀-Werte liegen für die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze bei etwa 0,1 bis 30 µMol/Liter.

Die Antitumorwirkung der Verbindungen der Formel I lässt sich auch in vivo demonstrieren:

Zur Bestimmung der Antitumorwirkung werden weibliche Balb/c Nacktmäuse mit s.c. transplantierten humanen Blasentumoren T24 verwendet. Am Tag 0 werden den Tieren unter peroraler Forene-Narkose ca. 25 mg eines soliden Tumors unter die Haut auf der linken Flanke geschoben und die kleine Schnittwunde mittels Wundklammer geschlossen. Am Tag 6 nach der Transplantation werden die Mäuse randomisiert in Gruppen à 6 Tiere verteilt und man beginnt mit der Behandlung. Die Behandlung wird 15 Tage durchgeführt mit einmal täglicher peroraler beziehungsweise intraperitonealer Applikation einer Verbindung der Formel I in Dimethylsulfoxid/Tween 80/Natriumchloridlösung in den verschiedenen Dosen. Zweimal pro Woche werden die Tumoren mit einer Schieblehre ausgemessen und das Tumolvolumen berechnet. In diesem Test bewirkt die perorale oder intraperitoneale Verabreichung einer Verbindung der Formel I oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes davon eine deutliche Verringerung des mittleren Tumolvolumens im Vergleich zu den unbehandelten Kontrolltieren.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin q für 1-5 steht,

R₁ Halogen, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkanoyloxy; unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Niederalkoxy oder Carboxy substituiertes Niederalkoxy; einen Rest der Formel -O(-CH₂-

$\text{CH}_2\text{O})_t\text{R}_6$, worin t 2-5 und R_6 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten; Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, Carbamoyl; N-Niederalkyl-carbamoyl, welches im Niederalkylteil unsubstituiert oder durch Hydroxy oder Amino substituiert ist; N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Aminosulfonyl oder Trifluormethyl bedeutet, wobei, falls mehrere Reste R im Molekül vorhanden sind, diese gleich oder voneinander verschieden sein können, R_2 Wasserstoff, Carbamoyl oder N-Niederalkyl-carbamoyl bedeutet, m und n je für 0 oder 1 stehen, wobei m für 0 steht, wenn n für 1 steht, und m für 1 steht, wenn n für 0 steht,

R_3 unsubstituiertes oder jeweils durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet, und
a) R_4 Wasserstoff, Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxy, Phenoxy, Niederalkoxy; einen Acylrest der Teilformel Z-C(=W)- , worin W für Sauerstoff, Schwefel oder Imino und Z für Wasserstoff, Hydrocarbyl R° , Hydrocarbyloxy $\text{R}^\circ\text{-O-}$ oder für eine Aminogruppe der Formel $\text{R}_7(\text{R}_8)\text{N-}$ stehen, worin R° jeweils für $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkyl}$, Hydroxy- $\text{C}_2\text{-C}_{14}\text{-alkyl}$, Cyano- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, Carboxy- $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_4\text{-Alkoxycarbonyl-C}_1\text{-C}_4\text{-alkyl}$, $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Alkenyl}$ oder für Phenyl und R_7 und R_8 unabhängig voneinander je für Wasserstoff, Niederalkyl, ω -Amino-niederalkyl, Niederalkylsulfonyl oder für Phenyl stehen;
einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 29 C-Atomen, der durch Halogen, Amino, Niederalkylamino, ω -Amino-niederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Hydroxylamino, Hydroxylimino, Niederalkoxy-amino, Phenyl oxyamino, Amino-cyclohexyl-amino-, Amino-phenyl-amino-, Carbamoyl-amino, (N-Niederalkyl-carbamoyl)-amino, (N-[ω -Amino-niederalkyl]-carbamoyl)-amino, (N-Phenyl-carbamoyl)-amino, Thio, Niederalkylthio, Thiocarbamoyl, Thioureido, N-Niederalkyl-thioureido, N-Phenyl-thioureido, Guanidino, N-Niederalkyl-guanidino, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenyl oxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Hydroxylaminocarbonyl, Carbamoyl, Amidino, Cyano, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyl oxy, Aminocarbonyl-oxy, Oxo, Aminosulfonyl, Niederalkylsulfonyl-amino, Glycylamino, Alanyl-amino, Phenylalanyl-amino, Prolyl-amino, Valyl-amino, Leucyl-amino, Isoleucyl-amino, Seryl-amino, Threonyl-amino, Cysteinyl-amino, Methionyl-amino, Tyrosyl-amino, Tryptophanyl-amino, Arginyl-amino, Histidyl-amino, Lysyl-amino, Glutamyl-amino, Glutaminyl-amino, Asparagyl-amino, Asparaginyl-amino oder Phenylglycyl-amino substituiert ist;

Benzyl, 2-Phenyl-ethyl, 3-Aminomethyl-benzyl, (1-Hydroxy-cyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethyl-cyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenyl-ethyl)-carbamoyl]-2-carbamoyl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenyl-methyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyl-eth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyl-eth-1-yl, 2-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyl-eth-1-yl, 3-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyl-prop-1-yl, 1-Adamantyl-2-amino-prop-1-yl, 1-Adamantyl-1-amino-prop-2-yl,

(2-Furyl)-methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-yl-ethyl, 2-Piperidino-ethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)-ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-(β -indolyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yl-eth-1-yl, 3-Aminomethyl-oxetan-3-yl-methyl, 1-(Acetoxy-imino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl,

2-Amino-cyclohex-1-yl, 3-Amino-cyclohex-1-yl, 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethyl-cyclopent-1-yl, 3-Amino-adamantan-1-yl, 2-Carbamoyl-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 2-Carbamoyl-cyclohex-1-yl, 9-Amino-spiro-[4,4]non-1-yl,

5-Amino-2-oxa-1,3-diazol-4-yl, 4-Amino-thien-3-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlor-phenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[4-trifluor-phenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-carboxy-butyl)-tetrahydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-Carboxy-butyl)-tetrahydrothiophen-4-yl, [1,2,5]Oxadiazolo[3,4-b.](6-amino-pyrazin-5-yl), 2,5'-Diacetyl-3-amino-thieno[2,3-b.]thiophen-4'-yl oder 3-Amino-2,5'-dipivaloyl-thieno[2,3-b.]thiophen-4'-yl, und R_5 unabhängig von R_4 eine der oben für R_4 genannten Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff, oder

b) R_4 und R_5 gemeinsam 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Amino-propionyl)-3-aza-pentan-1,5-diyl, 1-Aminomethyl-butan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethyl-butan-1,4-diyl, 3-(2-Amino-ethyl)-pentan-1,5-diyl, 3-Aza-pentan-1,5-diyl oder 3-(2-Amino-ethyl)-3-aza-pentan-1,5-diyl bedeuten, und ihre Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, worin q für 1-3 steht und R_4 Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze.

Bevorzugt sind auch Verbindungen der Formel I, worin q für 1 steht,

R_1 Chlor bedeutet, welches sich in 3-Stellung befindet,

R_2 Wasserstoff bedeutet,

m für 0 und n für 1 stehen,

R₃ Ethyl bedeutet, und

a) R₄ Wasserstoff und R₅ Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxy, Phenoxy, Niederalkoxy; einen Acylrest der Teilformel Z-C(=W)-, worin W für Sauerstoff, Schwefel oder Imino und Z für Wasserstoff, Hydrocarbonyl R^o, Hydrocarbyloxy R^o-O- oder für eine Aminogruppe der Formel R₇(R₈)N- stehen, worin R^o jeweils für C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy-C₂-C₄-alkyl, Cyano-C₁-C₄-alkyl, Carboxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₇-Alkenyl oder für Phenyl und R₇ und R₈ unabhängig voneinander je für Wasserstoff, Niederalkyl, ω-Amino-niederalkyl, Niederalkylsulfonyl oder für Phenyl stehen;

2-Carbamoyl-1-carboxy-eth-1-yl, 3-Amino-2-hydroxy-prop-1-yl, 3-Amino-prop-1-yl, 3-Amino-2,2-dimethyl-prop-1-yl, 3-Amino-2-oxo-prop-1-yl, 3-Amino-1-carboxy-prop-1-yl, 3-Amino-3-carboxy-prop-1-yl, 1,1-Dicarbamoyl-methyl, 2-Carbamoyl-eth-1-yl, 3-Amino-1,3-dihydroxylimino-prop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-hydroxylimino-eth-1-yl, 1-Hydroxylimino-2-thiocarbamoyl-eth-1-yl, 3-Amino-3-hydroxylimino-1-thio-prop-1-yl, 3-Amino-pent-1-yl, 1-Amino-pent-3-yl, 1-Amidino-1-carbamoyl-methyl, 4-Amino-1,1,1,3,5,5,5-heptafluor-pent-2-yl, 3-Amino-1,3-dicarboxy-prop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-ethoxycarbonyl-eth-1-yl, 2-Amino-1,2-dithio-eth-1-yl, 2-Amino-1,2-dioxo-eth-1-yl, 2-Amino-2-methyl-prop-1-yl, 1-Amino-2-methyl-prop-2-yl, 2-Amino-prop-1-yl, 1-Amino-prop-2-yl, 2-Amino-eth-1-yl, 2-Amino-2-carboxy-eth-1-yl, 2-Amino-1-carboxy-eth-1-yl, Carbamoyl-methyl, 1-Carbamoyl-3-methyl-but-1-yl, 2-Amino-1,2-dicarboxy-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-3-methylthio-prop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methyl-prop-1-yl, 1-Carbamoyl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-cyano-methyl, 1-Carbamoyl-3-carboxy-3-fluor-prop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-carboxy-eth-1-yl, 2-Amino-4-carboxy-but-1-yl, 1-Amino-4-carboxy-but-2-yl, 1-Carbamoyl-4-guanidino-but-1-yl, 1-Carbamoyl-5-amino-pent-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxy-prop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methyl-but-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxy-eth-1-yl, 1,3-Dicarbamoyl-prop-1-yl, 2-Amino-but-1-yl, 1-Amino-but-2-yl, 1-Carbamoyl-pent-1-yl, 1-Carbamoyl-but-1-yl;

Benzyl, 2-Phenyl-ethyl, 3-Aminomethyl-benzyl, (1-Hydroxy-cyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethyl-cyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenyl-ethyl)-carbamoyl]-2-carbamoyl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenyl-methyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyl-eth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyl-eth-1-yl, 2-Benzyloxycarbonyl-1-carbamoyl-eth-1-yl, 3-Benzyloxycarbonyl-1-carbamoyl-prop-1-yl, 1-Adamantyl-2-amino-prop-1-yl, 1-Adamantyl-1-amino-prop-2-yl, (2-Furyl)-methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-yl-ethyl, 2-Piperidino-ethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)-ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-(β-indolyl)-

eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yl-eth-1-yl, 3-Aminomethyl-oxetan-3-yl-methyl, 1-(Acetoxy-imino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl,
2-Amino-cyclohex-1-yl, 3-Amino-cyclohex-1-yl, 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethyl-cyclopent-1-yl, 3-Amino-adamantan-1-yl, 2-Carbamoyl-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 2-Carbamoyl-cyclohex-1-yl, 9-Amino-spiro-[4,4]non-1-yl,
5-Amino-2-oxa-1,3-diazol-4-yl, 4-Amino-thien-3-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlor-phenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[4-trifluor-phenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-carboxy-butyl)-tetrahydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-Carboxy-butyl)-tetrahydrothiophen-4-yl, [1,2,5]Oxadiazolo[3,4-b.](6-amino-pyrazin-5-yl), 2,5'-Diacetyl-3-amino-thieno[2,3-b.]thiophen-4'-yl oder 3-Amino-2,5'-dipivaloyl-thieno[2,3-b.]thiophen-4'-yl, oder
b) R₄ und R₅ gemeinsam 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Amino-propionyl)-3-aza-pentan-1,5-diyl, 1-Aminomethyl-butan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethyl-butan-1,4-diyl, 3-(2-Amino-ethyl)-pentan-1,5-diyl, 3-Aza-pentan-1,5-diyl oder 3-(2-Amino-ethyl)-3-aza-pentan-1,5-diyl bedeuten, und ihre Salze.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin q für 1-3 steht,
R₁ Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy; N-Niederalkyl-carbamoyl, welches im Niederalkylteil durch Hydroxy substituiert ist; oder Trifluormethyl bedeutet, wobei, falls mehrere Reste R im Molekül vorhanden sind, diese gleich oder voneinander verschieden sein können,

R₂ Wasserstoff bedeutet,

m und n je für 0 oder 1 stehen, wobei m für 0 steht, wenn n für 1 steht, und m für 1 steht, wenn n für 0 steht,

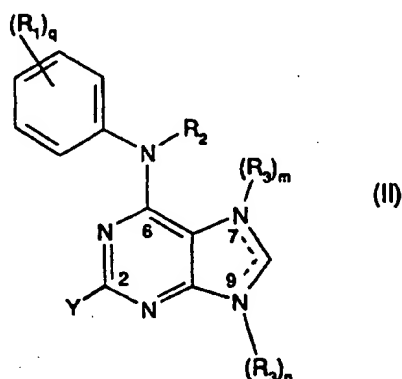
R₃ unsubstituiertes oder durch Hydroxy substituiertes Niederalkyl bedeutet, und

a) R₄ Wasserstoff oder Hydroxyniederalkyl und R₅ 2-Amino-cyclohexyl; oder durch Amino, Niederalkylamino, ω-Amino-niederalkylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyl, 3-Amino-methyl-phenyl, 2-Furyl, 2-Tetrahydrofuryl, 2-Pyridyl, Piperidino, Morpholin-4-yl, 3-Indolyl, Mercapto, 1-Hydroxy-cyclohex-1-yl oder durch 4-Imidazolyl substituiertes Niederalkyl; oder
b) R₄ und R₅ gemeinsam einen unsubstituierten oder durch Hydroxy oder Amino substituierten Alkylenrest mit bis zu 10 C-Atomen, worin 1 C-Atom durch Stickstoff ersetzt sein kann, bedeuten, und ihre Salze.

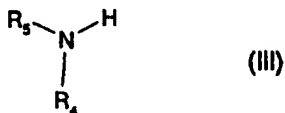
Am meisten bevorzugt sind die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch verwendbare Salze.

Die Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze werden nach an sich bekannten Verfahren hergestellt, z.B. indem man

a) eine Verbindung der Formel II,

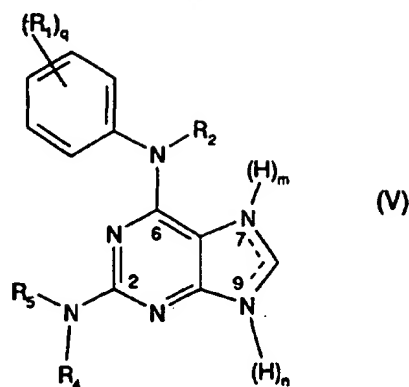


worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht und die übrigen Substituenten und Symbole die oben für Verbindungen der Formel I genannten Bedeutungen haben, wobei darin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, mit einem Amin der Formel III,

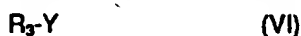


worin die Substituenten die oben für Verbindungen der Formel I genannten Bedeutungen haben, wobei darin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind oder nach dem Prinzip der latenten Funktionalität in einer in die funktionellen Gruppen überführbaren Form vorliegen, umgesetzt und vorhandene Schutzgruppen abspaltet und, wenn erforderlich, funktionelle Gruppen in die Endform gemäss Formel I überführt, oder

b) eine Verbindung der Formel V,



worin die Substituenten und Symbole die oben für Verbindungen der Formel I genannten Bedeutungen haben, wobei darin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, mit einer Verbindung der Formel VI,



worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht und R_3 eine der oben für Verbindungen der Formel I genannten Bedeutungen hat, wobei in R_3 vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, umgesetzt und vorhandene Schutzgruppen abspaltet, und nach Durchführung von Verfahren a) oder b), falls zur Herstellung eines Salzes erforderlich, eine erhaltene freie Verbindung der Formel I in ein Salz umwandelt oder, falls zur Herstellung einer freien Verbindung erforderlich, ein erhaltenes Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung umwandelt.

Im folgenden werden die obigen Verfahren näher beschrieben:

Verfahren a)

Eine geeignete Abgangsgruppe Y in einem Ausgangsmaterial der Formel II ist vorzugsweise Halogen, wie Brom, Iod oder insbesondere Chlor.

Die Endstoffe der Formel I können Substituenten enthalten, die auch als Schutzgruppen in Ausgangsstoffen zur Herstellung anderer Endstoffe der Formel I verwendet werden können.

Als "Schutzgruppe" wird daher im Rahmen dieses Textes, wenn aus dem Zusammenhang nicht anders ersichtlich, nur eine solche leicht abspaltbare Gruppe bezeichnet, die nicht Bestandteil des jeweils gewünschten Endstoffes der Formel I ist.

Schutzgruppen, ihre Einführung und Abspaltung sind beispielsweise beschrieben in "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York 1973, und in "Methoden der organischen Chemie", Houben-Weyl, 4. Auflage, Bd. 15/1, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart 1974 sowie in Theodora W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York 1981. Charakteristisch für Schutzgruppen ist, dass sie leicht, d.h. ohne dass unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden, z.B. solvolytisch, reduktiv, photolytisch oder auch unter physiologischen Bedingungen abspaltbar sind.

Ein Schutz freier funktioneller Gruppen im Ausgangsmaterial der Formel II ist in der Regel nicht erforderlich. Wenn erwünscht, können freie Carboxy- oder Aminogruppen im Rest R_1 oder freie Aminogruppen im Rest R_2 geschützt werden.

In einem Ausgangsmaterial der Formel III können, wenn erwünscht, z.B. freie Aminogruppen mit Ausnahme der an der Reaktion teilnehmenden Aminogruppe, oder freie Carboxygruppen in geschützter Form vorliegen. Ein Schutz mancher funktioneller Gruppen, wie z.B. einer zweiten Aminogruppe im Amin der Formel III, wie z.B. im Falle von Ethylendiamin, lässt sich vermeiden, indem man das Amin der Formel III in einem grossen Überschuss einsetzt. Funktionelle Gruppen, wie insbesondere Abgangsgruppen, z.B. Halogen oder Toluolsulfonat, können auch nach dem Prinzip der latenten Funktionalität in einer in die funktionellen Gruppen gemäss Formel I überführbaren Form vorliegen. So kann eine geschützte Aminogruppe zunächst unter Abspaltung der Aminoschutzgruppe freigesetzt werden und die freie Aminogruppe kann dann in an sich bekannter Weise über ein Azid in Toluolsulfonat oder Halogen überführt werden.

Eine geschützte Aminogruppe kann z.B. in Form einer leicht spaltbaren Acylamino-, Arylmethylamino-, verätherten Mercaptoamino- oder 2-Acyl-nieder-alk-1-en-yl-aminogruppe vorliegen.

In einer entsprechenden Acylaminogruppe ist Acyl beispielsweise der Acylrest einer organischen Carbonsäure mit z.B. bis zu 18 Kohlenstoffatomen, insbesondere einer gegebenenfalls, z.B. durch Halogen oder Aryl, substituierten Alkancarbonsäure oder gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Nitro, substituierten Benzoesäure, oder eines Kohlensäurehalbesters. Solche Acylgruppen sind beispielsweise Niederalkanoyl, wie Formyl, Acetyl oder Propionyl, Halogenniederalkanoyl, wie 2-Halogenacetyl, insbesondere 2-Chlor-, 2-Brom-, 2-Iod-, 2,2,2-Trifluor- oder 2,2,2-Trichloracetyl, gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, Niederalkoxy oder Nitro substituiertes Benzoyl, z.B. Benzoyl, 4-Chlorbenzoyl, 4-Methoxybenzoyl oder 4-Nitrobenzoyl, oder in 1-Stellung des Niederalkylrestes verzweigtes oder in 1- oder 2-Stellung geeignet substituiertes Niederalkoxycarbonyl, insbesondere tert.-Niederalkoxycarbonyl, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, Arylmethoxycarbonyl mit einem oder zwei Arylresten, die vorzugsweise gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, insbesondere tert.-Niederalkyl, wie tert.-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Hydroxy, Halogen, z.B. Chlor, und/oder Nitro, mono- oder polysubstituiertes Phenyl darstellen, wie gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonyl, z.B. 4-Nitro-benzyloxycarbonyl, oder substituiertes Diphenylmethoxycarbonyl, z.B. Benzhydryloxycarbonyl oder Di-(4-methoxyphenyl)-methoxycarbonyl, Arylmethoxycarbonyl, worin die Arylgruppe vorzugsweise gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, wie Brom, substituiertes Benzoyl darstellt, z.B. Phenacyloxycarbonyl, 2-Halogen-niederalkoxycarbonyl, z.B. 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, 2-Bromethoxycarbonyl oder 2-Iodethoxycarbonyl, oder 2-(trisubstituiertes Silyl)-ethoxycarbonyl, worin die Substituenten unabhängig voneinander je einen gegebenenfalls substituierten, z.B. durch Niederalkyl, Niederalkoxy, Aryl, Halogen oder Nitro substituierten, aliphatischen, araliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 15 C-Atomen, wie entsprechendes, gegebenenfalls substituiertes Niederalkyl, Phenylniederalkyl, Cycloalkyl oder Phenyl, bedeuten, z.B. 2-Triniederalkylsilylethoxycarbonyl, wie 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl oder 2-(Di-n-butyl-methyl-silyl)-ethoxycarbonyl, oder 2-Triarylsilylethoxycarbonyl, wie 2-Triphenylsilylethoxycarbonyl.

In einer Arylmethylaminogruppe, die eine Mono-, Di- oder insbesondere Triarylmethylaminogruppe darstellt, sind die Arylreste insbesondere gegebenenfalls substituierte Phenylreste. Solche Gruppen sind beispielsweise Benzyl-, Diphenylmethyl- und insbesondere Tritylamino.

Eine veretherte Mercaptogruppe in einer mit einem solchen Rest geschützten Aminogruppe ist in erster Linie Arylthio oder Arylniederalkylthio, worin Aryl insbesondere gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl oder tert.-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, und/oder Nitro substituiertes Phenyl ist. Eine entsprechende Aminoschutzgruppe ist z.B. 4-Nitrophenylthio.

In einem als Aminoschutzgruppe verwendbaren 2-Acyl-niederalk-1-en-1-ylrest ist Acyl z.B. der entsprechende Rest einer Niederalkancarbonsäure, einer gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkyl, wie Methyl oder tert.-Butyl, Niederalkoxy, wie Methoxy, Halogen, wie Chlor, und/oder Nitro substituierten Benzoesäure, oder insbesondere eines Kohlensäurehalbesters, wie eines Kohlensäure-niederalkylhalbesters. Entsprechende Schutzgruppen sind in erster Linie 1-Niederalkanoyl-prop-1-en-2-yl, z.B. 1-Acetyl-prop-1-en-2-yl, oder 1-Niederalkoxycarbonyl-prop-1-en-2-yl, z.B. 1-Ethoxycarbonyl-prop-1-en-2-yl.

Bevorzugte Aminoschutzgruppen sind Acylreste von Kohlensäurehalbestern, insbesondere tert.-Butyloxycarbonyl, gegebenenfalls, z.B. wie angegeben, substituiertes Benzyloxycarbonyl, z.B. 4-Nitro-benzyloxycarbonyl, oder Diphenylmethoxycarbonyl, oder 2-Halogen-niederalkoxycarbonyl, wie 2,2,2-Trichlorethoxycarbonyl, ferner Trityl oder Formyl.

Bevorzugte geschützte Carboxylgruppen sind z.B. tert. Butoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonyl oder Diphenylmethoxycarbonyl, oder 2-Trimethylsilylethoxycarbonyl.

Die Umsetzung zwischen dem Derivat der Formel II und dem Aminderivat der Formel III kann in geeigneten inerten Lösungsmitteln durchgeführt werden. Wenn aufgrund der physikalischen Beschaffenheit des Amins der Formel III möglich, arbeitet man aber vorzugsweise ohne Fremdlösungsmittel und setzt das Amin der Formel III in einem grossen Überschuss, z.B. der hundertfachen äquivalenten Menge, zugleich als Reagenz und als Lösungsmittel ein. In Abhängigkeit von der Natur der spezifischen Reaktanden, wie insbesondere der genauen Art der Abgangsgruppe Y und der Reaktivität des spezifischen Amins der Formel III wird die Reaktion zwischen 20 °C und 200 °C, vorzugsweise zwischen +50 °C und +180 °C, z.B. unter Rückfluss, durchgeführt. Wenn Y für Chlor steht und das Amin der Formel III

ein aliphatisches Amin, wie Ethylendiamin, ist, wird die Reaktion vorzugsweise zwischen +80 °C und +150 °C, z.B. bei einer Badtemperatur von +150 °C, durchgeführt.

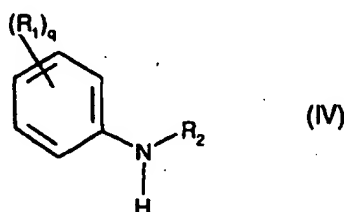
Die Abspaltung der Schutzgruppen, die nicht Bestandteil des gewünschten Endprodukts der Formel I sind, erfolgt in an sich bekannter Weise, z.B. mittels Solvolyse, insbesondere Hydrolyse, Alkoholyse oder Acidolyse, oder mittels Reduktion, insbesondere Hydrogenolyse oder chemische Reduktion, gegebenenfalls stufenweise oder gleichzeitig.

Eine geschützte Aminogruppe setzt man in an sich bekannter und je nach Art der Schutzgruppen in verschiedenartiger Weise, vorzugsweise mittels Solvolyse oder Reduktion, frei. 2-Halogen-niederalkoxycarbonylamino (gegebenenfalls nach Umwandlung einer 2-Brom-niederalkoxycarbonylaminogruppe in eine 2-Iod-niederalkoxycarbonylaminogruppe), Aroylmethoxycarbonylamino oder 4-Nitrobenzyloxycarbonylamino kann z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart einer geeigneten Carbonsäure, wie wässriger Essigsäure, gespalten werden. Aroylmethoxycarbonylamino kann auch durch Behandeln mit einem nucleophilen, vorzugsweise salzbildenden Reagens, wie Natriumthiophenolat, und 4-Nitro-benzyloxycarbonylamino auch durch Behandeln mit einem Alkalimetall-, z.B. Natriumdithionit, gespalten werden. Gegebenenfalls substituiertes Diphenylmethoxycarbonylamino, tert.-Niederalkoxycarbonylamino oder 2-trisubstituiertes Silylethoxycarbonylamino kann durch Behandeln mit einer geeigneten Säure, z.B. Ameisen- oder Trifluoressigsäure, gegebenenfalls substituiertes Benzyloxycarbonylamino z.B. mittels Hydrogenolyse, d.h. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines geeigneten Hydrierkatalysators, wie eines Palladiumkatalysators, gegebenenfalls substituiertes Triaryl-methylamino oder Formylamino z.B. durch Behandeln mit einer Säure, wie Mineralsäure, z.B. Chlorwasserstoffsäure, oder einer organischen Säure, z.B. Ameisen-, Essig- oder Trifluoressigsäure, gegebenenfalls in Gegenwart von Wasser, gespalten werden, und eine mit einer organischen Silylgruppe geschützte Aminogruppe kann z.B. mittels Hydrolyse oder Alkoholyse freigesetzt werden. Eine durch 2-Halogenacetyl, z.B. 2-Chloracetyl, geschützte Aminogruppe kann durch Behandeln mit Thioharnstoff in Gegenwart einer Base, oder mit einem Thiolatsalz, wie einem Alkalimetallthiolat, des Thioharnstoffs und anschließende Solvolyse, wie Alkoholyse oder Hydrolyse, des entstandenen Kondensationsprodukts freigesetzt werden. Eine durch 2-substituiertes Silylethoxycarbonyl geschützte Aminogruppe

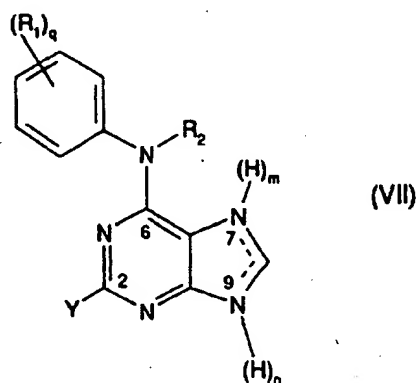
kann auch durch Behandeln mit einem Fluoridanionen liefernden Salz der Fluorwasserstoffsäure in die freie Aminogruppe übergeführt werden.

Das Ausgangsmaterial der Formel II, worin Y für Chlor steht, erhält man in zwei Stufen folgendermassen:

In der ersten Stufe setzt man 2,6-Dichlor-purin, welches kommerziell erhältlich ist (z.B. von Lancaster, Aldrich oder Fluka) und als Gemisch der tautomeren Formen 2,6-Dichlor-9H-purin und 2,6-Dichlor-7H-purin vorliegt, mit einem Amin der Formel IV,



worin q, R_1 und R_2 die obengenannten Bedeutungen haben, zu einer Verbindung der Formel VII,



worin Y für Chlor steht und die übrigen Substituenten und Symbole die für Formel I genannten Bedeutungen haben, um. Diese Reaktion wird in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie insbesondere einem Alkanol, wie z.B. Pentanol, vorzugsweise bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur und $+150^\circ\text{C}$, z.B. bei einer Badtemperatur von 100°C

durchgeführt, wobei man vorzugsweise einen Überschuss, z.B. die 3-4fache äquivalente Menge des Amins der Formel IV einsetzt.

In der zweiten Stufe wird die Verbindung der Formel VII mit einer Verbindung der Formel VI analog Verfahren b) zu einer Verbindung der Formel II, worin Y für Chlor steht, umgesetzt.

Das Ausgangsmaterial der Formel II, worin Y für eine andere, d.h. von Chlor verschiedene, Abgangsgruppe steht, erhält man in analoger Weise.

Verfahren b)

In einem Ausgangsmaterial der Formeln V oder VI können, wenn erwünscht, z.B. freie Aminogruppen in geschützter Form vorliegen.

Eine geeignete Abgangsgruppe Y in einem Ausgangsmaterial der Formel VI ist vorzugsweise Halogen, wie Chlor, Brom oder insbesondere Iod.

Die Umsetzung zwischen den Derivaten der Formeln V und VI wird in geeigneten inerten Lösungsmitteln, wie vorzugsweise Dimethylformamid oder einem Gemisch von Dimethylformamid und Wasser, vorzugsweise im Volumenverhältnis 9:1, und vorzugsweise in Gegenwart von Kaliumcarbonat oder Cäsiumcarbonat, z.B. im Vergleich zur Menge der Verbindung der Formel V der doppelten molaren Menge Cäsiumcarbonat, vorzugsweise bei einer Reaktionstemperatur zwischen 0 °C und 150 °C, z.B. bei Raumtemperatur, durchgeführt. Vorzugsweise wird dabei das Derivat der Formel VI in einem Überschuss eingesetzt, z.B. der fünffachen molaren Menge.

Das Ausgangsmaterial der Formel V erhält man aus einer Verbindung der Formel VII mit einem Amin der Formel III analog Verfahren a).

Allgemeine Verfahrensbedingungen:

Verfahrensgemäss erhältliche freie Verbindungen der Formel I mit salzbildenden Eigenschaften können in an sich bekannter Weise in ihre Salze überführt werden, z.B. durch Behandeln mit Säuren oder geeigneten Derivaten davon, etwa durch Zugabe der betref-

tenden Säure zu der in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. einem Ether, wie einem cyclischen Ether, insbesondere Dioxan oder vor allem Tetrahydrofuran, gelösten Verbindung der Formel I. Verbindungen der Formel I mit sauren Gruppen, z.B. freien Carboxylgruppen, werden zur Salzbildung z.B. mit einer geeigneten Base, z.B. einem Hydroxid, Carbonat oder Hydrogencarbonat behandelt.

Erfindungsgemäss erhältliche Gemische von Isomeren können in an sich bekannter Weise in die einzelnen Isomeren aufgetrennt werden, Racemate z.B. durch Bilden von Salzen mit optisch reinen salzbildenden Reagentien und Auftrennen des so erhältlichen Diastereomere-ngemisches, z.B. mittels fraktionierter Kristallisation.

Die oben angeführten Reaktionen können unter an sich bekannten Reaktionsbedingungen durchgeführt werden, in Ab- oder üblicherweise Anwesenheit von Lösungs- oder Verdünnungsmitteln, vorzugsweise solchen, die gegenüber den verwendeten Reagenzien inert sind und diese lösen, in Ab- oder Anwesenheit von Katalysatoren, Kondensationsmitteln (z.B. Phosphorpentoxid) oder neutralisierenden Agentien, z.B. Basen, insbesondere Stickstoffbasen, wie Triethylamin-hydrochlorid, je nach Art der Reaktion und/oder der Reaktionsteilnehmer bei erniedrigter, normaler oder erhöhter Temperatur, z.B. im Temperaturbereich von etwa -80°C bis etwa 200°C, vorzugsweise von etwa -20°C bis etwa 150°C, z.B. beim Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels, unter atmosphärischem Druck oder in einem geschlossenen Gefäss, gegebenenfalls unter Druck, und/oder in einer inerten Atmosphäre, z.B. unter einer Stickstoffatmosphäre.

Bevorzugt sind die jeweils spezifisch angegebenen Reaktionsbedingungen.

Lösungs- und Verdünnungsmittel sind beispielsweise Wasser, Alkohole, z.B. Niederalkylhydroxide, wie Methanol, Ethanol, Propanol oder insbesondere Butanol, Dirole, wie Ethylenglykol, Triole, wie Glycerin, oder Arylalkohole, wie Phenol, Säureamide, z.B. Carbonsäureamide, wie Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder 1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (DMPU), Carbonsäuren, insbesondere Ameisensäure oder Essigsäure, Amide anorganischer Säuren, wie Hexamethylphosphorsäuretriamid, Ether, z.B. cyclische Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, oder acyclische Ether, wie Diethylether oder Ethylenglykoldimethylether, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Haloniederalkane, z.B.

Methylenchlorid oder Chloroform, Ketone, wie Aceton, Nitrile, wie Acetonitril, Säureanhydride, wie Acetanhydrid, Ester, wie Essigsäureethylester, Bisalkansulfine, wie Dimethylsulfoxid, Stickstoffheterocyclen, wie Pyridin, Kohlenwasserstoffe, z.B. Niederalkane, wie Heptan, oder Aromaten, wie Benzol, Toluol oder Xylol(e), oder Gemische dieser Lösungsmittel, wobei die jeweils geeigneten Lösungsmittel für die oben genannten Reaktionen ausgewählt werden können.

Zur Aufarbeitung der erhältlichen Verbindungen der Formel I oder ihrer Salze finden übliche Verfahren Verwendung, beispielsweise Solvolyse von überschüssigen Reagenzien; Umkristallisieren; Chromatographieren, z.B. Verteilungs-, Ionen- oder Gelchromatographie; Verteilung zwischen anorganischer und organischer Lösungsmittelphase; ein- oder mehrfache Extraktion, insbesondere nach Ansäuern oder Erhöhung der Basizität oder des Salzgehaltes; Trocknen über hygroskopischen Salzen; Digerieren; Filtrieren; Waschen; Auflösen; Eindampfen (erforderlichenfalls im Vakuum oder Hochvakuum); Destillation; Kristallisation, beispielsweise von erhaltenen Verbindungen in Ölform oder aus der Mutterlauge, wobei auch mit einem Kristall des Endproduktes angeimpft werden kann; oder eine Kombination zweier oder mehrerer der genannten Aufarbeitungsschritte, die auch wiederholt eingesetzt werden können.

Ausgangsmaterialien und Zwischenprodukte können in reiner Form, beispielsweise nach Aufarbeitung, wie zuletzt erwähnt, in teilweise gereinigter Form oder auch beispielsweise direkt als Rohprodukt verwendet werden.

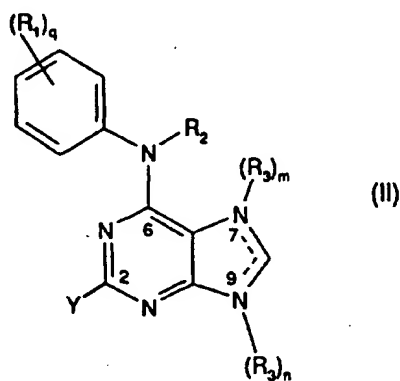
Infolge der engen Beziehung zwischen den Verbindungen der Formel I in freier Form und in Form von Salzen sind vor- und nachstehend unter den freien Verbindungen bzw. ihren Salzen sinn- und zweckmässig gegebenenfalls auch die entsprechenden Salze bzw. freien Verbindungen zu verstehen, sofern die Verbindungen salzbildende Gruppen enthalten.

Die Verbindungen, einschliesslich ihrer Salze, können auch in Form von Hydraten erhalten werden, oder ihre Kristalle können z.B. das zur Kristallisation verwendete Lösungsmittel einschliessen.

Im Verfahren der vorliegenden Erfindung werden vorzugsweise solche Ausgangsstoffe eingesetzt, die zu den eingangs als besonders wertvoll beschriebenen neuen Verbindungen der Formel I führen.

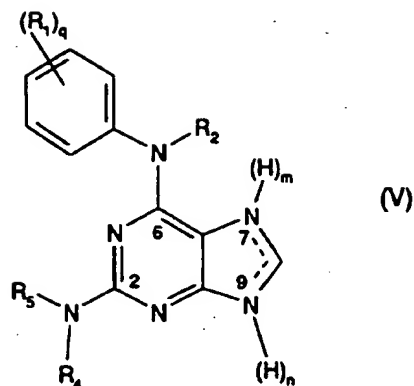
Die Erfindung betrifft auch diejenigen Ausführungsformen des Verfahrens, bei denen man von einer auf einer beliebigen Verfahrensstufe als Zwischenprodukt erhältlichen Verbindung ausgeht und die fehlenden Verfahrensschritte durchführt, oder bei denen ein Ausgangsstoff unter den Reaktionsbedingungen gebildet oder in Form eines Derivates, z.B. eines Salzes davon, verwendet wird.

Die Erfindung betrifft auch die als Ausgangsmaterial zur Herstellung der Verbindungen der Formel I verwendbaren Verbindungen der Formel II,



worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht und die übrigen Substituenten und Symbole die oben für Verbindungen der Formel I genannten Bedeutungen haben, wobei darin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind.

Die Erfindung betrifft auch die als Ausgangsmaterial zur Herstellung der Verbindungen der Formel I verwendbaren Verbindungen der Formel V,



worin die Substituenten und Symbole die oben für Verbindungen der Formel I genannten Bedeutungen haben, wobei darin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, die als Wirkstoff eine der Verbindungen der Formel I enthalten und insbesondere zur Behandlung der eingangs genannten Erkrankungen verwendet werden können. Besonders bevorzugt sind Präparate zur enteralen, wie nasalen, bukkalen, rektalen oder insbesondere oralen, sowie zur parenteralen, wie intravenösen, intramuskulären oder subkutanen Verabreichung an Warmblüter, insbesondere Menschen. Die Präparate enthalten den Wirkstoff allein oder vorzugsweise zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial. Die Dosierung des Wirkstoffs hängt von der zu behandelnden Krankheit, sowie von Spezies, deren Alter, Gewicht und individuellem Zustand, individuellen pharmakokinetischen Gegebenheiten, der zu behandelnden Krankheit sowie der Applikationsweise ab.

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, ein Verfahren zu deren Herstellung (insbesondere als Mittel zur Tumorbehandlung) und eine Methode zur Behandlung von Tumorerkrankungen, insbesondere den oben genannten.

Bevorzugt ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, welche geeignet ist zur Verabreichung an einen Warmblüter, insbesondere Menschen, der an einer Erkrankung leidet, die auf eine Hemmung einer Proteinkinase anspricht, beispielsweise Psoriasis oder ein

Tumor, umfassend eine zur Hemmung der Proteinkinase wirksame Menge einer Verbindung der Formel I oder eines Salzes davon, falls salzbildende Gruppen vorliegen, zusammen mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Trägermaterial.

Die pharmazeutischen Präparate enthalten von etwa 1 % bis etwa 95 % des Wirkstoffs, wobei einzeldosierte Applikationsformen vorzugsweise von etwa 20 % bis etwa 90 % und nicht-einzeldosierte Applikationsformen vorzugsweise etwa 5 % bis etwa 20 % Wirkstoff aufweisen. Doseinheitsformen, sind z.B. Dragées, Tabletten, Ampullen, Vials, Suppositorien oder Kapseln. Weitere Applikationsformen sind z.B. Salben, Crèmes, Pasten, Schäume, Tinkturen, Lippenstifte, Tropfen, Sprays, Dispersionen etc.

Beispiele sind Kapseln, enthaltend von etwa 0,05 g bis etwa 1,0 g des Wirkstoffs.

Die pharmazeutischen Präparate der vorliegenden Erfindung werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs-, oder Lyophilisierungsverfahren hergestellt.

Vorzugsweise verwendet man Lösungen des Wirkstoffes, daneben auch Suspensionen oder Dispersionen, und zwar insbesondere isotonische wässrige Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, wobei diese z. B. bei lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z. B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z. B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten und werden in an sich bekannter Weise, z. B. mittels konventioneller Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt. Die genannten Lösungen oder Suspensionen können viskositätserhöhende Stoffe, wie Natriumcarboxymethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Dextran, Polyvinylpyrrolidon oder Gelatine, enthalten.

Suspensionen in Öl enthalten als ölige Komponente die für Injektionszwecke üblichen vegetabilen, synthetischen oder halbsynthetischen Öle. Als solche sind insbesondere flüssige Fettsäureester zu nennen, die als Säurekomponente eine langkettige Fettsäure mit 8-22, insbesondere 12-22, Kohlenstoffatomen, wie z. B. Laurinsäure, Tridecylsäure, Myristin-

säure, Pentadecylsäure, Palmitinsäure, Margarinsäure, Stearinsäure, Arachidinsäure, Behensäure oder entsprechende ungesättigte Säuren, wie z. B. Ölsäure, Elaidinsäure, Erucasäure, Brasidinsäure oder Linolsäure, enthalten, gegebenenfalls unter Zusatz von Antioxidantien, wie z. B. Vitamin E, β -Carotin oder 3,5-Di-tert-butyl-4-hydroxytoluol. Die Alkoholkomponente dieser Fettsäureester hat maximal 6 Kohlenstoffatome und ist ein ein- oder mehrwertiger, z. B. ein-, zwei- oder dreiwertiger Alkohol, z. B. Methanol, Ethanol, Propanol, Butanol oder Pentanol oder deren Isomere, vor allem aber Glycol und Glycerin. Als Fettsäureester sind daher beispielsweise zu nennen: Ethyloleat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, "Labrafil M 2375" (Polyoxyethylenglycerintrioleat der Firma Gattefossé, Paris), "Labrafil M 1944 CS" (ungesättigte polyglykolisierte Glyceride hergestellt durch eine Alkoholyse von Aprikosenkernöl und konstituiert aus Glyceriden und Polyethylenglykolester; Gattefossé, Frankreich), "Labrasol" (gesättigte polyglykolisierte Glyceride hergestellt durch eine Alkoholyse von TCM und konstituiert aus Glyceriden und Polyethylenglykolester; Gattefossé, Frankreich) und/oder "Miglyol 812" (Triglycerid gesättigter Fettsäuren der Kettenlänge C_8 bis C_{12} der Firma Hüls AG, Deutschland), besonders aber vegetabile Öle wie Baumwollsaatöl, Mandelöl, Olivenöl, Ricinusöl, Sesamöl, Sojabohnenöl und vor allem Erdnussöl.

Die Herstellung der Injektionspräparate erfolgt in üblicher Weise unter sterilen Bedingungen, ebenso das Abfüllen beispielsweise in Ampullen oder Vialen sowie das Verschliessen der Behälter.

Beispielsweise kann man pharmazeutische Zusammensetzungen zur oralen Anwendung erhalten, indem man den Wirkstoff mit einem oder mehreren festen Trägerstoffen kombiniert, ein erhaltenes Gemisch gegebenenfalls granuliert, und das Gemisch bzw. Granulat, wenn erwünscht, gegebenenfalls durch Zugabe von zusätzlichen Hilfsstoffen, zu Tabletten oder Dragée-Kernen verarbeitet.

Geeignete Trägerstoffe sind insbesondere Füllstoffe, wie Zucker, z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit, Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate, z.B. Tricalciumphosphat oder Calciumhydrogenphosphat, ferner Bindemittel, wie Stärken, z.B. Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und/oder, wenn erwünscht, Sprengmittel, wie

die obengenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat. Zusätzliche Hilfsmittel sind in erster Linie Fließregulier- und Schmiermittel, z.B. Kieselsäure, Talk, Stearinsäure oder Salze davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyethylenglykol, oder Derivate davon.

Dragée-Kerne können mit geeigneten, gegebenenfalls Magensaft-resistenten Ueberzügen versehen werden, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen, welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyethylenglykol und/oder Titandioxid enthalten, Lacklösungen in geeigneten organischen Lösungsmitteln oder Lösungsmittelgemischen oder, zur Herstellung von Magensaft-resistenten Ueberzügen, Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie Acetylcellulosephthalat oder Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, verwendet. Den Tabletten oder Dragée-Ueberzügen können Farbstoffe oder Pigmente, z.B. zur Identifizierung oder zur Kennzeichnung verschiedener Wirkstoffdosen, beigelegt werden.

Oral anwendbare pharmazeutische Zusammensetzungen sind ebenfalls Steckkapseln aus Gelatine, sowie weiche, geschlossene Kapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbit. Die Steckkapseln können den Wirkstoff in Form eines Granulats, z.B. im Gemisch mit Füllstoffen, wie Maisstärke, Bindemitteln und/oder Gleitmitteln, wie Talk oder Magnesiumstearat, und gegebenenfalls von Stabilisatoren, enthalten. In weichen Kapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten flüssigen Hilfsstoffen, wie fetten Ölen, Paraffinöl oder flüssigen Polyethylenglykolen oder Fettsäureestern von Ethylen- oder Propylenglykol, gelöst oder suspendiert, wobei ebenfalls Stabilisatoren und Detergentien, z.B. des Polyoxyethylen-Sorbitan-Fettsäureester-Typs, zugelegt sein können.

Weitere orale Applikationsformen sind z.B. in üblicher Weise bereitete Sirups, die den Wirkstoff z.B. in suspendierter Form und in einer Konzentration von ca. 5 % bis 20 %, vorzugsweise ca. 10 % oder in einer ähnlichen Konzentration, die z.B. beim Abmessen von 5 oder 10 ml eine geeignete Einzeldosis ergibt, enthalten. Ferner kommen z.B. auch pulverförmige oder flüssige Konzentrate zur Bereitung von Shakes, z.B. in Milch, in Betracht. Solche Konzentrate können auch in Einzeldosisportionen abgepackt sein.

Als rektal anwendbare pharmazeutische Präparate kommen z.B. Suppositorien in Betracht, welche aus einer Kombination des Wirkstoffs mit einer Suppositoriengrundmasse bestehen. Als Suppositoriengrundmasse eignen sich z.B. natürliche oder synthetische Triglyceride, Paraffinkohlenwasserstoffe, Polyethylenglykole oder höhere Alkanole.

Zur parenteralen Verabreichung eignen sich in erster Linie wässrige Lösungen eines Wirkstoffes in wasserlöslicher Form, z.B. eines wasserlöslichen Salzes, oder wässrige Injektionssuspensionen, welche viskositätserhöhende Stoffe, z.B. Natriumcarboxymethylcellulose, Sorbit und/oder Dextran und gegebenenfalls Stabilisatoren enthalten. Dabei kann der Wirkstoff, gegebenenfalls zusammen mit Hilfsstoffen, auch in Form eines Lyophilisats vorliegen und vor der parenteralen Verabreichung durch Zugabe von geeigneten Lösungsmitteln in Lösung gebracht werden.

Lösungen, wie sie z.B. für die parenterale Verabreichung verwendet werden, können auch als Infusionslösungen angewandt werden.

Bevorzugte Konservierungsmittel sind z. B. Antioxidantien, wie Ascorbinsäure, oder Microbicide, wie Sorbinsäure oder Benzoesäure.

Salben sind Öl-in-Wasser-Emulsionen, die bis zu 70 %, vorzugsweise jedoch 20 - 50 % Wasser oder wässrige Phase aufweisen. Als Fettphase kommen in erster Linie Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline', Paraffinöl oder Hartparaffine in Frage, die zur Verbesserung des Wasserbindungsvermögens vorzugsweise geeignete Hydroxyverbindungen wie Fettalkohole oder Ester davon, z.B. Cetylalkohol oder Wollwachsalkohole, wie Wollwachs, enthalten. Emulgatoren sind entsprechende lipophile Substanzen, wie Sorbitan-fettsäureester (Spans'), z.B. Sorbitanoleat und/oder Sorbitanisostearat. Zusätze zur Wasserphase sind z.B. Feuchthaltungsmittel, wie Polyalkohole, z.B. Glycerin, Propylenglykol, Sorbit und/oder Polyethylenglykol, oder wie Konservierungsmittel und Riechstoffe.

Fettsalben sind wasserfrei und enthalten als Grundlage insbesondere Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin, Vaseline' oder Paraffinöl, ferner natürliche oder partialsynthetische Fette, z.B. Kokosfettsäuretriglycerid, oder vorzugsweise gehärtete Öle, z.B. hydriertes Erdnuss- oder Ricinusöl, ferner Fettsäurepartialester des Glycerins, z.B. Glycerinmono- und/oder -distea-

rat, sowie z.B. die im Zusammenhang mit den Salben erwähnten, die Wasseraufnahme steigernden Fettalkohole, Emulgatoren und/oder Zusätze.

Crèmes sind Öl-in-Wasser-Emulsionen, die mehr als 50 % Wasser aufweisen. Als ölige Grundlage verwendet man in erster Linie Fettalkohole, z.B. Lauryl-, Cetyl- oder Stearylalkohol, Fettsäuren, z.B. Palmitin- oder Stearinsäure, flüssige bis feste Wachse, z.B. Isopropylmyristat, Wollwachs oder Bienenwachs, und/oder Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline (Petrolatum) oder Paraffinöl. Als Emulgatoren kommen oberflächenaktive Substanzen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften in Frage, wie entsprechende nichtionische Emulgatoren, z.B. Fettsäureester von Polyalkoholen oder Ethylenoxyaddukte davon, wie Polyglycerinsäurefettsäureester oder Polyethylensorbitan-fettsäureester (Tweens'), ferner Polyoxyethylen-fettalkoholether oder -fettsäureester, oder entsprechende ionische Emulgatoren, wie Alkalimetallsalze von Fettalkoholsulfaten, z.B. Natriumlaurylsulfat, Natriumcetylsulfat oder Natriumstearylsulfat, die man üblicherweise in Gegenwart von Fettalkoholen, z.B. Cetylalkohol oder Stearylalkohol, verwendet. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Mittel, welche die Austrocknung der Crèmes vermindern, z.B. Polyalkohole, wie Glycerin, Sorbit, Propylenglykol und/oder Polyethylenglykole, ferner Konservierungsmittel und Riechstoffe.

Pasten sind Crèmes und Salben mit sekretabsorbierenden Puderbestandteilen, wie Metalloxiden, z.B. Titanoxid oder Zinkoxid, ferner Talk und/oder Aluminiumsilikate, welche die Aufgabe haben, vorhandene Feuchtigkeit oder Sekrete zu binden.

Schäume werden aus Druckbehältern verabreicht und sind in Aerosolform vorliegende flüssige Öl-in-Wasser-Emulsionen, wobei halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chlorfluorniederalkane, z.B. Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluorethan, oder vorzugsweise nichthalogenierte gasförmige Kohlenwasserstoffe, Luft, N₂O oder Kohlendioxid als Treibgase verwendet werden. Als Öphase verwendet man u.a. die oben bei Salben und Crèmes verwendeten, ebenso die dort genannten Zusätze.

Tinkturen und Lösungen weisen meist eine wässrig-ethanolische Grundlage auf, der u.a. Polyalkohole, z.B. Glycerin, Glykole, und/oder Polyethylenglykol, als Feuchthaltemittel zur Herabsetzung der Verdunstung, und rückfettende Substanzen, wie Fettsäureester mit niederen Polyethylenglykolen, d.h. im wässrigen Gemisch lösliche, lipophile Substanzen als

Ersatz für die der Haut mit dem Ethanol entzogenen Fettsubstanzen, und, falls nötig, andere Hilfs- und Zusatzmittel beigegeben sind.

Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren oder eine Methode zur Behandlung der oben genannten Krankheitszustände, insbesondere solcher, die auf eine Hemmung der p34^{cdc2}/cyclin B^{cdc13} Kinase ansprechen. Die Verbindungen der Formel I können als solche oder in Form pharmazeutischer Präparate prophylaktisch oder therapeutisch verabreicht werden, vorzugsweise in einer gegen die genannten Krankheiten wirksamen Menge an einen Warmblüter, z. B. Menschen, der einer derartigen Behandlung bedarf, wobei man sie insbesondere in Form von pharmazeutischen Präparaten verwendet. Dabei wird bei einem Körpergewicht von etwa 70 kg eine tägliche Dosis von etwa 0,1 g bis etwa 5 g, vorzugsweise von etwa 0,5 g bis etwa 2 g, einer Verbindung der vorliegenden Erfindung verabreicht.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung, ohne deren Umfang einzuschränken.

Die verwendeten Kurzbezeichnungen und Abkürzungen haben die folgenden Bedeutungen:

Abkürzungen:

abs.	absolut (wasserfrei)
APCI-MS:	"Atmospheric pressure chemical ionization"-Massenspektrum
DC-R _f	R _f -Wert gemäss Dünnschichtchromatographie
DMF	Dimethylformamid
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon
DMSO	Dimethylsulfoxid
EI-MS	Elektronenstoss-Ionisation Massenspektroskopie.
ges.	gesättigt
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HV	Hochvakuum
min	Minute(n)
FAB-MS	"Fast Atom Bombardement" Massenspektroskopie

MS	Massenspektroskopie
RT	Raumtemperatur
RV	Rotationsverdampfer
Smp.	Schmelzpunkt
Sole	gesättigte Natriumchloridlösung
TFA	Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran

Abkürzungen bei der Angabe von NMR-Spektren

b	breit
d	Dublett
J	Kopplungskonstante
m	Multiplett
q	Quartett
s	Singulett
t	Triplett

Laufmittel (Gradienten):

HPLC-Gradienten:

Grad_{20/1} 20 % → 100 % a) in b) während 11 Minuten., anschliessend 5 Minuten in 100 % b).

Grad_{20/2} 20 % → 100 % a) in b) während 20 Minuten., anschliessend 8 Minuten in 100 % b).

Laufmittel a): Acetonitril + 0,1 % TFA; Laufmittel b): Wasser. Säule (250 x 4,6 mm) gefüllt mit "Reversed-Phase"-Material C₁₈-Nucleosil® (5 µm mittlere Korngrösse, mit Octadecylsilanen kovalent derivatisiertes Silicagel, Macherey & Nagel, Düren, Deutschland). Detektion durch UV-Absorption bei 254 nm. Die Retentionszeiten (t_{Ret}) werden in Minuten angegeben. Fließgeschwindigkeit 1 ml/Minuten.

Beispiel 1: 250 mg (0,81 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin werden in 5,8 ml (97 mMol) Ethylendiamin gelöst und für 3 Stunden am Rückfluss erhitzt (150 °C Ölbadtemperatur). Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in Essigsäureethylester (250 ml) aufgenommen und mit Wasser (150 ml) extrahiert. Die wäss-

rige Phase wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogensulfatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird unter vermindertem Druck bei 35 °C eingeeengt und am HV getrocknet. Das Rohprodukt wird aus Diethylether umkristallisiert. Man erhält 2-(2-Amino-ethyl-amino)-6-(3-chlor-phenylamino)-9-ethyl-9H-purin; $R_f = 0,22$ (Methylenchlorid:Methanol:konzentrierte wässrige Ammoniumhydroxid-Lösung = 900:100:1); FAB-MS: $(M+H)^+ = 322$; Smp. 79-80 °C.

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

Stufe 1.1: Zu einer Suspension von 650 mg (3,44 mMol) 2,6-Dichlor-purin in 5 ml 1-Pentanol werden 1,4 ml (13 mMol) 3-Chlor-anilin zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 3 Stunden bei 100 °C (Ölbadtemperatur) gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wird mit Isopropanol verdünnt und 90 Minuten bei 10 °C gerührt. Der Niederschlag wird abfiltriert und mit Isopropanol und Diethylether nachgewaschen. Die Kristalle werden in 50 ml 2N (zweinormaler) Natronlauge, 100 ml Wasser und 700 ml Essigsäureethylester verteilt. Die wässrige Phase wird zweimal mit Essigsäureethylester nachextrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wird mit Diethylether verrührt und die Kristalle bei 50 °C am HV getrocknet. Man erhält 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-purin; $R_f = 0,47$ (Essigsäureethylester:Hexan = 3:1); APCI-MS: $(M+H)^+ = 280$; HPLC: t_{ret} (Grad 20/1) = 10,26 Minuten.

Stufe 1.2: 676 mg (2,413 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-purin werden mittels leichtem Erwärmen in 10 ml abs. DMF gelöst. Bei Raumtemperatur werden 375 mg (2,713 mMol) Kaliumcarbonat zugegeben, gefolgt von 0,97 ml (12,01 mMol) Ethyliodid. Das Reaktionsgemisch wird für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach vollendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch auf Eis/Wasser gegossen (60 ml) und 10 Minuten verrührt. Das inhomogene Gemisch wird dreimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird

unter vermindertem Druck bei 35 °C eingengt und am HV getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt (krist. Öl) wird durch Kristallisation aus Diethylether-Hexan gereinigt. Man erhält 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin; $R_f = 0,55$ (Essigsäureethylester:Hexan = 3:1); APCI-MS: $(M+H)^+ = 308$; HPLC: $t_{ret}(\text{Grad } 20/1) = 12,40$ Minuten; Smp. 127-128°C.

Beispiel 2: Analog Beispiel 1 erhält man aus 250 mg (0,81 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Stufe 1.1] und 10 g (95 mMol) Diethanolamin 6-(3-Chlor-phenylamino)-2-(di-[2-hydroxy-ethyl]-amino)-9-ethyl-9H-purin; $R_f = 0,29$ (Methylenchlorid:Methanol:konzentrierte wässrige Ammoniumhydroxid-Lösung = 900:100:1); FAB-MS: $(M+H)^+ = 377$; Smp. 148-149 °C.

Beispiel 3: Analog Beispiel 1 erhält man aus 250 mg (0,81 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Stufe 1.1] und 5 ml (43 mMol) (d,l-?)cis-1,2-Diamino-cyclohexan 2-(cis-2-Amino-cyclohexyl-amino)-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin; $R_f = 0,31$ (Methylenchlorid:Methanol:konzentrierte wässrige Ammoniumhydroxid-Lösung = 900:100:1); FAB-MS: $(M+H)^+ = 386$; Smp. 111-112 °C.

Beispiel 4: 200 mg (0,58 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-isopropyl-9H-purin werden in 6 ml (90 mMol) Ethylendiamin gelöst und für 3 Stunden am Rückfluss erhitzt (150°C Ölbadtemperatur). Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch in 250 ml Essigsäureethylester aufgenommen und mit 150 ml Wasser extrahiert. Die wässrige Phase wird zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert, die vereinigten organischen Extrakte werden mit gesättigter Natriumhydrogensulfatlösung, Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird unter vermindertem Druck bei 35 °C eingengt und am HV getrocknet. Man erhält 2-(2-Amino-ethyl-amino)-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-isopropyl-9H-purin als farblosen Schaum; $R_f = 0,27$ (Methylenchlorid:Methanol:konzentrierte wässrige Ammoniumhydroxid-Lösung = 900:100:1); EI-MS: $(M+H)^+ = 346$; Smp. 55-56 °C.

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

Stufe 4.1: 500 mg (1,78 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-purin werden mittels leichtem Erwärmen in einem Gemisch aus 29,5 ml DMF-Wasser (85/15) und 5 ml Dioxan gelöst.

Bei Raumtemperatur werden 870 mg (2,67 mMol) Cäsiumcarbonat, gefolgt von 1,78 ml (17,8 mMol) Isopropyljodid zugegeben. Das Reaktionsgemisch wird 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur vollständigen Umsetzung wird das Reaktionsgemisch für weitere 24 Stunden bei 45 °C gerührt. Nach vollendeter Umsetzung wird das Reaktionsgemisch mit Essigsäureethylester verdünnt, mit Wasser (2x) und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Filtration wird unter vermindertem Druck bei 35 °C eingeengt und am HV getrocknet. Das erhaltene Rohprodukt wird durch Kristallisation aus Diethylether-Hexan gereinigt. Man erhält 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-isopropyl-9H-purin; $R_f = 0,46$ (Essigsäureethylester); Smp. 128-129°C.

Beispiel 5: Analog Beispiel 1 erhält man aus 250 mg (0,81 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Stufe 1.2] und 5 ml (51 mMol) D-Prolinol [d.h. R(-)-Prolinol] 6-(3-Chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-2-[(R)-2-hydroxymethyl-pyrrolidin-1-yl]-9H-purin. Das Produkt wird durch Digerieren mit Diisopropylether gereinigt; $R_f = 0,52$ (Methylenchlorid:Methanol = 9:1); Smp. 164-165 °C.

Beispiel 6: Analog Beispiel 1 erhält man aus 308 mg (1 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Beispiel 1, Stufe 1.2] und 10,04 ml (120 mMol) 1,3-Diamino-propan 2-(3-Amino-propyl-amino)-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin. Das Produkt wird durch Digerieren mit Diisopropylether gereinigt; $R_f = 0,52$ (Methylenchlorid:Methanol:konzentrierte wässrige Ammoniumhydroxid-Lösung = 900:100:1); FAB-MS: $(M+H)^+ = 346$; HPLC: t_{ret} (Grad 20/2) = 8,07 Minuten.

Beispiel 7: Analog Beispiel 1 erhält man aus 308 mg (1 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Stufe 1.2] und 6,0 ml (50 mMol) (+/-)-trans-1,2-Diamino-cyclohexan 2-(trans-2-Amino-cyclohexyl-amino)-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin. Das Produkt wird durch Digerieren mit Diisopropylether gereinigt; $R_f = 0,19$ (Essigsäureethylester:Methanol:konzentrierte wässrige Ammoniumhydroxid-Lösung = 900:100:1); Smp. 99,4-100,5 °C.

Beispiel 8: Analog Beispiel 1 erhält man aus 35 mg (0,01 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin und 1,0 ml Ethanolamin nach 8 Stunden bei 150 °C 2-(2-Hydroxy-

ethyl-amino)-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9*H*-purin; Smp. 99-102 °C; $R_f = 0,3$ (Methylenchlorid:Methanol = 9:1).

Beispiel 9: Analog Beispiel 1 erhält man aus 172 mg (0,5 mMol) 2-Chlor-6-(4-chlor-phenyl-amino)-7-ethyl-7*H*-purin [enthält auch noch 2-Chlor-6-(4-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9*H*-purin] und 1,0 ml Ethanolamin nach 12 Stunden bei 110 °C 2-(2-Hydroxy-ethyl-amino)-6-(4-chlor-phenyl-amino)-7-ethyl-7*H*-purin; Smp. 99-102°; $R_f = 0,2$ (Hexan:Essigsäureethylester = 1:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

Stufe 9.1: 1,0 g (5,29 mMol) 2,6-Dichlor-purin wird in DMF (20 ml) gelöst, mit 152 mg (80%ig, 5,3 mMol) Natriumhydrid versetzt und 0,5 Stunden bei RT gerührt. Nach der Zugabe von 0,42 ml (5,3 mMol) Ethyliodid wird 3 Stunden bei 70 °C gerührt, mit Essigsäureethylester (100 ml) verdünnt und mit konzentrierter Sole extrahiert. Die organische Phase wird getrocknet (Natriumsulfat), eingeengt, und der Rückstand chromatographiert (Kieselgel, Methylenchlorid:Methanol = 19:1). Man erhält eine ölige Mischung, bestehend aus 2,6-Dichlor-7-ethyl-7*H*-purin und 2,6-Dichlor-9-ethyl-9*H*-purin.

Stufe 9.2: 465 mg (2,1 mMol) der Mischung aus 2,6-Dichlor-7-ethyl-7*H*-purin und 2,6-Dichlor-9-ethyl-9*H*-purin werden in Butanol (5 ml) mit 1,05 g (13 mMol) 4-Chlor-anilin während 8 Stunden bei 100 °C gerührt. Nach der Kristallisation aus Methylenchlorid und Diethylether erhält man 2-Chlor-6-(4-chlor-phenyl-amino)-7-ethyl-7*H*-purin und 2-Chlor-6-(4-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9*H*-purin als weisse Kristalle.

Beispiel 10: Analog Beispiel 1 erhält man aus 154 mg (0,5 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9*H*-purin und 1,09 ml Benzylamin nach 3,5 Stunden bei 140 °C 2-Benzylamino-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9*H*-purin; Smp. 88-90 °C, FAB-MS: $(M+H)^+ = 379$.

Beispiel 11: Analog Beispiel 1 erhält man aus 189 mg (0,613 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9*H*-purin und 1,2 ml 2-Phenyl-ethylamin nach 16 Stunden bei 130 °C 2-(2-Phenyl-ethyl-amino)-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9*H*-purin; Smp. 151-152 °C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 393$.

Beispiel 12: Analog Beispiel 1 erhält man aus 182 mg (0,591 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin und 1,2 ml 3-Methoxy-propylamin nach 3 Stunden bei 120 °C 2-(3-Methoxy-propyl-amino)-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin; Smp. 93-94 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ = 361.

Beispiel 13: Analog Beispiel 1 erhält man aus 200 mg (0,65 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin und 1,2 ml 2-Furfurylamin (frisch destilliert) nach 5,5 Stunden bei 125 °C 6-(3-Chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-2-(2-furfuryl-amino)-9H-purin; Smp. 82-84 °C; FAB-MS: (M+H)⁺ = 369.

Beispiel 14: Analog Beispiel 1 erhält man aus 200 mg (0,65 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin und 1,2 ml 2-Piperidino-ethylamin nach 2 Stunden bei 125 °C 2-(2-Piperidino-ethyl-amino)-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin; FAB-MS: (M+H)⁺ = 400; R_f = 0,32 (Methylenchlorid:Methanol = 9:1).

Beispiel 15: Analog Beispiel 1 erhält man aus 200 mg (0,65 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin und 1,5 g Tetrahydrofurfurylamin nach 12 Stunden bei 100 °C 2-(Tetrahydrofurfuryl-amino)-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin; Smp. 84-86 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ = 373.

Beispiel 16: Analog Beispiel 1 erhält man aus 200 mg (0,65 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin und 1,2 ml 2-(2-Amino-ethyl)-pyridin nach 1,5 Stunden bei 125 °C 2-[2-(2-Pyridyl)-ethyl-amino]-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin; Smp. 152-153 °C, FAB-MS: (M+H)⁺ = 394.

Beispiel 17: Analog Beispiel 1 erhält man aus 200 mg (0,65 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin und 1,5 ml 4-(2-Amino-ethyl)-morpholin nach 14 Stunden bei 100 °C 6-(3-Chlor-phenyl-amino)-2-[2-(4-morpholinyl)-ethyl-amino]-9-ethyl-9H-purin; FAB-MS: (M+H)⁺ = 402; R_f = 0,63 (Methylenchlorid:Methanol = 9:1).

Beispiel 18: Analog Beispiel 1 erhält man aus 200 mg (0,65 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin und 1,5 g 4-(2-Amino-ethyl)-piperidin nach 1,5 Stunden bei 100 °C 2-[4-(2-Amino-ethyl)-piperidin-1-yl]-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin; Smp. 182-184 °C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 400$.

Beispiel 19: Analog Beispiel 1 erhält man aus 200 mg (0,65 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin und 1,5 g 1-(2-Amino-ethyl)-piperazin nach 20 Stunden bei 40 °C 2-[4-(2-Amino-ethyl)-piperazin-1-yl]-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin; FAB-MS: $(M+H)^+ = 401$; $R_f = 0,48$ (Methylenchlorid:Methanol:konzentrierte wässrige Ammoniaklösung = 90:10:1).

Beispiel 20: Analog Beispiel 1 erhält man aus 200 mg (0,65 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin und 1,5 g Tryptamin nach 1,5 Stunden bei 130 °C 2-[2-(3-Indolyl)-ethyl-amino]-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin; Smp. 106-108 °C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 432$.

Beispiel 21: Analog Beispiel 1 erhält man aus 200 mg (0,65 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin und 600 mg Cystamin in 3,0 ml n-Amylalkohol nach 20 Stunden bei 140 °C 2-(2-Thio-ethyl-amino)-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin; Smp. 124-127 °C, FAB-MS: $(M+H)^+ = 349$.

Beispiel 22: Analog Beispiel 1 erhält man aus 200 mg (0,2 mMol) 2-Chlor-9-ethyl-9H-purin und 1000 mg 1-(Aminomethyl)-cyclohexan-1-ol nach 14 Stunden bei 120 °C 6-(3-Chlor-phenyl-amino)-2-[[1-hydroxy-cyclohex-1-yl]-methylamino]-9-ethyl-9H-purin; Smp. 143-145 °C, FAB-MS: $(M+H)^+ = 401$.

Beispiel 23: Analog Beispiel 1 erhält man aus 308 mg (1 mMol) 2-Chlor-6-(3-chlor-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin [beschrieben in Stufe 1.2] und 258 mg (3 mMol) Piperazin in 10 ml Xylol 6-(3-Chlor-phenylamino)-9-ethyl-2-piperazino-9H-purin. Das Produkt wird durch Digerieren mit Diisopropylether und Hexan gereinigt; $R_f = 0,44$ (Essigsäureethylester:Methanol:konzentrierte Ammoniumhydroxid-Lösung = 900:100:1); FAB-MS: $(M+H)^+ = 358$; Smp. 181.5-182.5 °C.

Beispiel 24: 200 mg (0,58 mMol) 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-trifluormethyl-phenyl-amino)-9H-purin und 2 ml 3-Amino-1-propanol werden 2 h bei 140 °C gerührt, erkalten lassen und mit 60 ml Essigsäureethylester verdünnt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Essigsäureethylester und Diethylether umkristallisiert. Man erhält 9-Ethyl-2-(3-hydroxy-propyl-amino)-6-(3-trifluormethyl-phenyl-amino)-9H-purin; Smp. 136-137 °C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 381$; $R_f = 0,7$ (Essigsäureethylester:Methanol = 9:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

Stufe 24.1: 1,9 g (10 mMol) 2,6-Dichlor-purin und 8,05 g (50 mMol) 3-Trifluormethyl-anilin (Fluka, Buchs, Schweiz) in 60 ml n-Butanol und 3 ml DMF werden 6 h bei 60 °C gerührt. Zur erkalteten Reaktionslösung gibt man 50 ml Essigsäureethylester und filtriert vom Niederschlag ab, welcher noch in 40 ml Isopropanol während 60 min bei 40 °C verrührt wird. Nach Abnutschen und Trocknen erhält man 2-Chlor-6-(3-trifluormethyl-phenyl-amino)-purin; Smp. 248-250 °C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 314$; $R_f = 0,45$ (CH_2Cl_2 :Methanol = 95:5).

Stufe 24.2: Ein Gemisch, bestehend aus 1 g (3,2 mMol) 2-Chlor-6-(3-trifluormethyl-phenyl-amino)-purin, 1,7 g (5,1 mMol) Cäsiumcarbonat und 2,1 ml (25,6 mMol) Ethyliodid in 7 ml Dioxan-Wasser-DMF (8:2:2) wird während 18 h bei RT gerührt. Danach verdünnt man mit Essigsäureethylester und wäscht die organische Phase mit Wasser. Diese wird abgetrennt und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Essigsäureethylester und Diethylether umkristallisiert. Man erhält 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-trifluormethyl-phenyl-amino)-9H-purin; Smp. 129-130 °C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 342$; $R_f = 0,6$ (CH_2Cl_2 :Methanol = 9:1).

Beispiel 25: In Analogie zu Beispiel 24 erhält man aus 140 mg (0,4 mMol) 2-Chlor-6-(3-ethoxycarbonyl-2-methyl-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin und 1,5 ml 3-Amino-1-propanol nach 4 h bei 110 °C 9-Ethyl-2-(3-hydroxy-propyl-amino)-6-[3-[(3-hydroxy-propyl)-aminocarbonyl]-2-methyl-phenyl-amino]-9H-purin; Smp. 138-142 °C; FAB-MS: $(M+H)^+ = 428$; $R_f = 0,7$ (CH_2Cl_2 :Methanol = 7:3).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

Stufe 25.1: In Analogie zu Stufe 104.1 erhält man aus 1,2 g (6,4 mMol) 2,6-Dichlor-purin und 1,5 g (9,1 mMol) 3-Amino-2-methyl-benzoesäureethylester (hergestellt nach Fringuelli et.al., Tetrahedron 1969, 25, 4249) in 25 ml n-Butanol nach 48 h Rühren bei 75 °C 2-Chlor-6-(3-ethoxycarbonyl-2-methyl-phenyl-amino)-purin; Smp. 235-236 °C; FAB-MS: 318 (M+H)⁺; R_f = 0,5 (CH₂Cl₂:Methanol = 9:1).

Stufe 25.2: In Analogie zu Stufe 24.2 erhält man aus 500 mg (1,57 mMol) 2-Chlor-6-(3-ethoxycarbonyl-2-methyl-phenyl-amino)-purin, 1,01 g (3,15 mMol) Cäsiumcarbonat und 1,3 ml (15 mMol) Ethyliodid in 20 ml DMF-Wasser (9:1), nach 6 h bei RT 2-Chlor-6-(3-ethoxycarbonyl-2-methyl-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin; Smp. 142-144 °C; FAB-MS: (M+H)⁺ = 346; R_f = 0,5 (Essigsäureethylester:Aceton = 12:1).

Beispiel 26: In Analogie zu Stufe 24.2 erhält man aus 100 mg (0,32 mMol) 2-(3-Hydroxy-propyl-amino)-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-purin, 208 mg (0,64 mMol) Cäsiumcarbonat und 250 mg (1,6 mMol) Ethyliodid in 4 ml DMF-Wasser (9:1) nach 48 h bei RT 2-(3-Hydroxy-propyl-amino)-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-9-ethyl-9H-purin; Smp. 130-131 °C; FAB-MS: (M+H)⁺ = 343; R_f = 0,55 (CH₂Cl₂:Methanol = 9:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

Stufe 26.1: In Analogie zu Stufe 24.1 erhält man aus 1,9 g (10 mMol) 2,6-Dichlor-purin und 1,5 g (12 mMol) m-Anisidin (Fluka, Buchs, Schweiz) in n-Butanol-DMF (18:3) nach 4 h Rühren bei 50 °C 2-Chlor-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-purin; Smp. 245-246 °C; FAB-MS: (M+H)⁺ = 276; R_f = 0,75 (CH₂Cl₂:Methanol = 8:2).

Stufe 26.2: In Analogie zu Beispiel 24 erhält man aus 0,96 g (3,5 mMol) 2-Chlor-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-purin und 8 ml 3-Amino-1-propanol nach 5 h Rühren bei 150 °C 2-(3-Hydroxy-propyl-amino)-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-purin; Smp. 199-200 °C; FAB-MS: (M+H)⁺ = 315; R_f = 0,15 (CH₂Cl₂:Methanol = 9:1).

Beispiel 27: In Analogie zu Stufe 24.2 erhält man aus 180 mg (0,57 mMol) 2-(3-Hydroxy-propyl-amino)-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-purin (siehe Stufe 26.2), 372 mg (1,14 mMol)

Cäsiumcarbonat und 0,3 ml (0,003 mMol) Isopropyljodid in 5 ml DMF-Wasser (9:1) nach 16 h bei 60 °C 2-(3-Hydroxy-propyl-amino)-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-9-isopropyl-9H-purin; Smp. 128-129 °C; FAB-MS: (M+H)⁺ = 357; R_f = 0,5 (CH₂Cl₂:Methanol = 9:1).

Beispiel 28: Analog Stufe 24.2 erhält man aus 180 mg (0,57 mMol) 2-(3-Hydroxy-propyl-amino)-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-purin (siehe Stufe 26.2), 372 mg (1,14 mMol) Cäsiumcarbonat und 0,33 ml (3 mMol) 2-Iod-ethanol in 5 ml DMF-Wasser (9:1) nach 18 h bei 60 °C 9-(2-Hydroxy-ethyl)-2-(3-hydroxy-propyl-amino)-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-9H-purin; Smp. 132-133 °C; FAB-MS: (M+H)⁺ = 359; R_f = 0,5 (CH₂Cl₂:Methanol = 9:1).

Beispiel 29: Analog Beispiel 24 erhält man aus 91 mg (0,3 mMol) 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-9H-purin und 1,1 g (10 mMol) 2-(4-Imidazolyl)-ethylamin (Fluka, Buchs, Schweiz) nach 2 h bei 120 °C 9-Ethyl-2-[2-(4-imidazolyl)-ethyl-amino]-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-9H-purin; FAB-MS: (M+H)⁺ = 379; R_f = 0,15 (CH₂Cl₂:Methanol = 9:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:

Stufe 29.1: Analog Stufe 24.2 erhält man aus 1,5 g (5,44 mMol) 2-Chlor-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-purin (siehe Stufe 26.1), 8,5 g (54,4 mMol) Ethyljodid und 2,6 g (8,1 mMol) Cäsiumcarbonat in 45 ml Dioxan-Wasser-DMF (8:15:85) nach 6 h bei RT 2-Chlor-9-ethyl-6-(3-methoxy-phenyl-amino)-9H-purin; Smp. 158-159 °C; FAB-MS: (M+H)⁺ = 303; R_f = 0,65 (CH₂Cl₂:Methanol = 9:1).

Beispiel 30: Analog Beispiel 24 erhält man aus 70 mg (0,2 mMol) 2-Chlor-9-methyl-6-(3,4,5-trimethoxy-phenyl-amino)-9H-purin und 0,23 ml (1,5 mMol) 3-Amino-1-propanol nach 2 h bei 150 °C 2-(3-Hydroxy-propyl-amino)-6-(3,4,5-trimethoxy-phenyl-amino)-9-methyl-9H-purin; Smp. 166-167 °C; FAB-MS: (M+H)⁺ = 389; R_f = 0,35 (CH₂Cl₂:Methanol = 9:1).

Das Ausgangsmaterial erhält man folgendermassen:-

Stufe 30.1: Analog Stufe 24.1 erhält man aus 1,5 g (7,9 mMol) 2,6-Dichlor-purin und 1,45 g (7,9 mMol) 3,4,5-Trimethoxy-anilin (Fluka, Buchs, Schweiz) 2-Chlor-6-(3,4,5-trimethoxy-

phenyl-amino)-purin; Smp. 265 °C; FAB-MS: (M+H)⁺ = 336; R_f = 0,3 (CH₂Cl₂:Methanol = 9:1).

Stufe 30.2: 168 mg (0,5 mMol) 2-Chlor-6-(3,4,5-trimethoxy-phenyl-amino)-purin, 103 mg (0,75 mMol) Kaliumcarbonat und 0,156 ml (2,5 mMol) Methyljodid werden in 3 ml Dimethylformamid 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur leicht trüben Reaktionslösung gibt man 30 ml Essigsäureethylester und extrahiert mit Wasser. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wird der Rückstand aus Essigsäureethylester und Diethylether umkristallisiert. Man erhält 2-Chlor-6-(3,4,5-trimethoxy-phenyl-amino)-9-methyl-9H-purin; FAB-MS: (M+H)⁺ = 350; R_f = 0,6 (CH₂Cl₂:Methanol = 9:1).

Beispiel 31: Analog den in diesem Text beschriebenen Verfahren erhält man die folgenden Verbindungen der Formel I:

- a) 2-[(3-Aminomethyl-phenyl)-methyl-amino]-6-(3-chlor-phenylamino)-9-ethyl-9H-purin,
- b) 2-(2-Methylamino-ethyl-amino)-6-(3-chlor-phenylamino)-9-ethyl-9H-purin und
- c) 2-[2-(2-Amino-ethyl-amino)-ethyl-amino]-6-(3-chlor-phenylamino)-9-ethyl-9H-purin.

Beispiel 32: Trockenkapseln

5000 Kapseln, die jeweils als Wirkstoff 0,25 g einer der in den vorangehenden Beispielen genannten Verbindungen der Formel I enthalten, werden folgendermassen hergestellt:

Zusammensetzung

Wirkstoff	1250 g
Talkum	180 g
Weizenstärke	120 g
Magnesiumstearat	80 g
Lactose	20g

Herstellungsverfahren: Die pulverisierten genannten Substanzen werden durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 0,6 mm gepresst. Portionen von 0,33 g der Mischung werden in Gelatinekapseln mit Hilfe einer Kapsel-Füllmaschine abgefüllt.

Beispiel 33: Weichkapseln

5000 Weichgelatine-Kapseln, die jeweils 0,05 g einer der in den vorangehenden Beispielen genannten Verbindungen der Formel I als Wirkstoff enthalten, werden folgendermassen hergestellt:

Zusammensetzung

Wirkstoff	250 g
Lauroglykol	2 Liter

Herstellungsverfahren: Der pulverisierte Wirkstoff wird in Lauroglykol® (Propylenglykol-Laurat, Gattefossé S.A., Saint Priest, Frankreich) suspendiert und in einem Nass-Pulverisator zu einer Korngrösse von etwa 1 bis 3 µm gemahlen. Portionen von jeweils 0,419 g der Mischung werden dann in Weichgelatine-Kapseln mittels einer Kapsel-Füllmaschine abgefüllt.

Beispiel 34: Weichkapseln

5000 Weichgelatine-Kapseln, die jeweils 0,05 g einer der in den vorangehenden Beispielen genannten Verbindungen der Formel I als Wirkstoff enthalten, werden folgendermassen hergestellt:

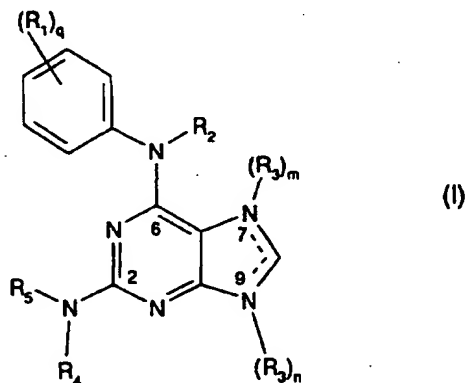
Zusammensetzung

Wirkstoff	250 g
PEG 400	1 Liter
Tween 80	1 Liter

Herstellungsverfahren: Der pulverisierte Wirkstoff wird in PEG 400 (Polyethylenglykol mit M_n zwischen etwa 380 und etwa 420, Fluka, Schweiz) und Tween® 80 (Polyoxyethylen-Sorbitan-Monolaurat, Atlas Chem. Ind., Inc., USA; geliefert von Fluka, Schweiz) suspendiert und in einem Nass-Pulverisator zu einer Korngrösse von etwa 1 bis 3 µm gemahlen. Portionen von jeweils 0,43 g der Mischung werden dann in Weichgelatine-Kapseln mittels einer Kapsel-Füllmaschine abgefüllt.

Patentansprüche:

1. 2-Amino-6-anilino-purin-derivate der Formel I,



worin q für 1-5 steht,

R₁ Halogen, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkanoyloxy; unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Niederalkoxy oder Carboxy substituiertes Niederalkoxy; einen Rest der Formel -O(-CH₂-CH₂-O)_t-R₆, worin t 2-5 und R₆ Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten; Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, Carbamoyl; N-Niederalkyl-carbamoyl, welches im Niederalkylteil unsubstituiert oder durch Hydroxy oder Amino substituiert ist; N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Aminosulfonyl oder Trifluormethyl bedeutet, wobei, falls mehrere Reste R im Molekül vorhanden sind, diese gleich oder voneinander verschieden sein können,

R₂ Wasserstoff, Carbamoyl oder N-Niederalkyl-carbamoyl bedeutet,

m und n je für 0 oder 1 stehen, wobei m für 0 steht, wenn n für 1 steht, und m für 1 steht, wenn n für 0 steht,

R₃ unsubstituiertes oder jeweils durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet, und

a) R₄ Wasserstoff, Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxy, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 1-30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 29 C-Atomen, einen carbocyclischen Rest mit bis zu 29 C-Atomen, oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 20 C- und bis zu 9 Heteroatomen und R₅ Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxy, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 2-30 C-Atomen, einen

substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 29 C-Atomen, einen carbocyclischen Rest mit bis zu 29 C-Atomen, oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 20 C- und bis zu 9 Heteroatomen oder

b) R_4 und R_5 gemeinsam einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder -Alkenylenrest mit jeweils bis zu 15 C-Atomen, worin 1-3 C-Atome durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, bedeuten, und ihre Salze.

2. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin q für 1-5 steht,

R_1 Halogen, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkanoyloxy; unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Niederalkoxy oder Carboxy substituiertes Niederalkoxy; einen Rest der Formel $-O(-CH_2-CH_2-O)_t-R_6$, worin t 2-5 und R_6 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten; Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, Carbamoyl; N-Niederalkyl-carbamoyl, welches im Niederalkylteil unsubstituiert oder durch Hydroxy oder Amino substituiert ist; N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Aminosulfonyl oder Trifluormethyl bedeutet, wobei, falls mehrere Reste R im Molekül vorhanden sind, diese gleich oder voneinander verschieden sein können, R_2 Wasserstoff, Carbamoyl oder N-Niederalkyl-carbamoyl bedeutet, m und n je für 0 oder 1 stehen, wobei m für 0 steht, wenn n für 1 steht, und m für 1 steht, wenn n für 0 steht,

R_3 unsubstituiertes oder jeweils durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet, und

a) R_4 Wasserstoff, Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxy, Phenoxy, Niederalkoxy; einen Acylrest der Teilformel $Z-C(=W)-$, worin W für Sauerstoff, Schwefel oder Imino und Z für Wasserstoff, Hydrocarbyl R^0 , Hydrocarbyloxy R^0-O- oder für eine Aminogruppe der Formel $R_7(R_8)N-$ stehen, worin R^0 jeweils für C_1-C_4 -Alkyl, Hydroxy- C_2-C_{14} -alkyl, Cyano- C_1-C_4 -alkyl, Carboxy- C_1-C_4 -alkyl, C_1-C_4 -Alkoxycarbonyl- C_1-C_4 -alkyl, C_3-C_7 -Alkenyl oder für Phenyl und R_7 und R_8 unabhängig voneinander je für Wasserstoff, Niederalkyl, ω -Amino-niederalkyl, Niederalkylsulfonyl oder für Phenyl stehen; einen aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 29 C-Atomen, der durch Halogen, Amino, Niederalkylamino, ω -Amino-niederalkylamino, Niederalkanoylamino, Benzoylamino, Hydroxylamino, Hydroxylimino, Niederalkoxy-amino, Phenyloxyamino, Amino-cyclohexyl-amino-, Amino-phenyl-amino-, Carbamoyl-amino, (N-Niederalkyl-carbamoyl)-amino, (N-[ω -Amino-niederalkyl]-carbamoyl)-amino, (N-Phenyl-carbamoyl)-amino, Thio, Niederalkylthio,

Thiocarbamoyl, Thioureido, N-Niederalkyl-thioureido, N-Phenyl-thioureido, Guanidino, N-Niederalkyl-guanidino, Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Phenylloxycarbonyl, Benzyloxycarbonyl, Hydroxylaminocarbonyl, Carbamoyl, Amidino, Cyano, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyloxy, Aminocarbonyl-oxy, Oxo, Aminosulfonyl, Niederalkylsulfonyl-amino, Glycylamino, Alanyl-amino, Phenylalanyl-amino, Propylamino, Valylamino, Leucylamino, Isoleucylamino, Serylamino, Threonylamino, Cysteinylamino, Methionylamino, Tyrosylamino, Tryptophanyl-amino, Arginylamino, Histidylamino, Lysylamino, Glutamylamino, Glutaminylamino, Asparagylamino, Asparaginylamino oder Phenylglycylamino substituiert ist;

Benzyl, 2-Phenyl-ethyl, 3-Aminomethyl-benzyl, (1-Hydroxy-cyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethyl-cyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenyl-ethyl)-carbamoyl]-2-carbamoyl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenyl-methyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyl-eth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyl-eth-1-yl, 2-Benzyloxycarbonyl-1-carbamoyl-eth-1-yl, 3-Benzyloxycarbonyl-1-carbamoyl-prop-1-yl, 1-Adamantyl-2-amino-prop-1-yl, 1-Adamantyl-1-amino-prop-2-yl,

(2-Furyl)-methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-yl-ethyl, 2-Piperidino-ethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)-ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-(β -indolyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yl-eth-1-yl, 3-Aminomethyl-oxetan-3-yl-methyl, 1-(Acetoxy-imino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl,

2-Amino-cyclohex-1-yl, 3-Amino-cyclohex-1-yl, 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethyl-cyclopent-1-yl, 3-Amino-adamantan-1-yl, 2-Carbamoyl-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 2-Carbamoyl-cyclohex-1-yl, 9-Amino-spiro-[4,4]non-1-yl,

5-Amino-2-oxa-1,3-diazol-4-yl, 4-Amino-thien-3-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlor-phenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[4-trifluor-phenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-carboxy-butyl)-tetrahydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-Carboxy-butyl)-tetrahydrothiophen-4-yl, [1,2,5]Oxadiazolo[3,4-b.](6-amino-pyrazin-5-yl), 2,5'-Diacetyl-3-amino-thieno[2,3-b.]thiophen-4'-yl oder 3-Amino-2,5'-dipivaloyl-thieno[2,3-b.]thiophen-4'-yl, und R_5 unabhängig von R_4 eine der oben für R_4 genannten Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff, oder

b) R_4 und R_5 gemeinsam 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Amino-propionyl)-3-aza-pentan-1,5-diyl, 1-Aminomethyl-butan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethyl-

butan-1,4-diyl, 3-(2-Amino-ethyl)-pentan-1,5-diyl, 3-Aza-pentan-1,5-diyl oder 3-(2-Amino-ethyl)-3-aza-pentan-1,5-diyl bedeuten, und ihre Salze.

3. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 oder 2, worin q für 1-3 steht und R₄ Wasserstoff bedeutet, und ihre Salze.

4. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin q für 1 steht,

R₁ Chlor bedeutet, welches sich in 3-Stellung befindet,

R₂ Wasserstoff bedeutet,

m für 0 und n für 1 stehen,

R₃ Ethyl bedeutet, und

a) R₄ Wasserstoff und R₅ Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxy, Phenoxy,

Niederalkoxy; einen Acylrest der Teilformel Z-C(=W)-, worin W für Sauerstoff, Schwefel oder Imino und Z für Wasserstoff, Hydrocarbyl R^o, Hydrocarbyloxy R^o-O- oder für eine

Aminogruppe der Formel R₇(R₈)N- stehen, worin R^o jeweils für C₁-C₄-Alkyl, Hydroxy-C₂-C₁₄-alkyl, Cyano-C₁-C₄-alkyl, Carboxy-C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₇-Alkenyl oder für Phenyl und R₇ und R₈ unabhängig voneinander je für Wasserstoff,

Niederalkyl, ω-Amino-niederalkyl, Niederalkylsulfonyl oder für Phenyl stehen;

2-Carbamoyl-1-carboxy-eth-1-yl, 3-Amino-2-hydroxy-prop-1-yl, 3-Amino-prop-1-yl, 3-Amino-

2,2-dimethyl-prop-1-yl, 3-Amino-2-oxo-prop-1-yl, 3-Amino-1-carboxy-prop-1-yl, 3-Amino-3-

carboxy-prop-1-yl, 1,1-Dicarbamoyl-methyl, 2-Carbamoyl-eth-1-yl, 3-Amino-1,3-di-

hydroxylimino-prop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-hydroxylimino-eth-1-yl, 1-Hydroxylimino-2-

thiocarbamoyl-eth-1-yl, 3-Amino-3-hydroxylimino-1-thio-prop-1-yl, 3-Amino-pent-1-yl, 1-

Amino-pent-3-yl, 1-Amidino-1-carbamoyl-methyl, 4-Amino-1,1,1,3,5,5,5-heptafluor-pent-2-yl,

3-Amino-1,3-dicarboxy-prop-1-yl, 2-Carbamoyl-1-ethoxycarbonyl-eth-1-yl, 2-Amino-1,2-

dithio-eth-1-yl, 2-Amino-1,2-dioxo-eth-1-yl, 2-Amino-2-methyl-prop-1-yl, 1-Amino-2-methyl-

prop-2-yl, 2-Amino-prop-1-yl, 1-Amino-prop-2-yl, 2-Amino-eth-1-yl, 2-Amino-2-carboxy-eth-

1-yl, 2-Amino-1-carboxy-eth-1-yl, Carbamoyl-methyl, 1-Carbamoyl-3-methyl-but-1-yl, 2-

Amino-1,2-dicarboxy-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-3-methylthio-prop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methyl-

prop-1-yl, 1-Carbamoyl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-cyano-methyl, 1-Carbamoyl-3-carboxy-3-

fluor-prop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-carboxy-eth-1-yl, 2-Amino-4-carboxy-but-1-yl, 1-Amino-4-

carboxy-but-2-yl, 1-Carbamoyl-4-guanidino-but-1-yl, 1-Carbamoyl-5-amino-pent-1-yl, 1-

Carbamoyl-2-hydroxy-prop-1-yl, 1-Carbamoyl-2-methyl-but-1-yl, 1-Carbamoyl-2-hydroxy-

eth-1-yl, 1,3-Dicarbamoyl-prop-1-yl, 2-Amino-but-1-yl, 1-Amino-but-2-yl, 1-Carbamoyl-pent-1-yl, 1-Carbamoyl-but-1-yl;

Benzyl, 2-Phenyl-ethyl, 3-Aminomethyl-benzyl, (1-Hydroxy-cyclohex-1-yl)-methyl, (2-Amino-3,5,5-trimethyl-cyclopentyl)-methyl, 1-[N-(1-Carboxy-2-phenyl-ethyl)-carbamoyl]-2-carbamoyl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-1-phenyl-methyl, 1-Carbamoyl-2-(4-hydroxy-phenyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-phenyl-eth-1-yl, 2-Amino-1,2-diphenyl-eth-1-yl, 2-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyl-eth-1-yl, 3-Benzoyloxycarbonyl-1-carbamoyl-prop-1-yl, 1-Adamantyl-2-amino-prop-1-yl, 1-Adamantyl-1-amino-prop-2-yl, (2-Furyl)-methyl, (2-Tetrahydrofuryl)-methyl, 2-Pyrid-2-yl-ethyl, 2-Piperidino-ethyl, 2-(Morpholin-4-yl)-ethyl, 2-(3-Indolyl)-ethyl, 2-(4-Imidazolyl)-ethyl, 1-Carbamoyl-2-(β -indolyl)-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-imidazol-4-yl-eth-1-yl, 1-Carbamoyl-2-indol-3-yl-eth-1-yl, 3-Aminomethyl-oxetan-3-yl-methyl, 1-(Acetoxy-imino)-1-(4-amino-2-oxa-1,3-diazol-5-yl)-methyl,

2-Amino-cyclohex-1-yl, 3-Amino-cyclohex-1-yl, 2-Aminomethyl-3,3,5-trimethyl-cyclopent-1-yl, 3-Amino-adamantan-1-yl, 2-Carbamoyl-bicyclo[2.2.1]hept-5-en-3-yl, 2-Carbamoyl-cyclohex-1-yl, 9-Amino-spiro-[4,4]non-1-yl,

5-Amino-2-oxa-1,3-diazol-4-yl, 4-Amino-thien-3-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[2,4-dichlor-phenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 3-Carbamoyl-5-(3-[4-trifluor-phenyl]-1-oxo-prop-2-en-1-yl)-1,2-thiazol-4-yl, 4-Amino-2-(4-carboxy-butyl)-tetrahydrothiophen-3-yl, 3-Amino-2-(4-Carboxy-butyl)-tetrahydrothiophen-4-yl, [1,2,5]Oxadiazolo[3,4-b.](6-amino-pyrazin-5-yl), 2,5'-Diacetyl-3-amino-thieno[2,3-b.]thiophen-4'-yl oder 3-Amino-2,5'-dipivaloyl-thieno[2,3-b.]thiophen-4'-yl, oder

b) R₄ und R₅ gemeinsam 1,2-Ethylen, Propan-1,3-diyl, Butan-1,4-diyl, Pentan-1,5-diyl, 3-(3-Amino-propionyl)-3-aza-pentan-1,5-diyl, 1-Aminomethyl-butan-1,4-diyl, 1-Hydroxymethyl-butan-1,4-diyl, 3-(2-Amino-ethyl)-pentan-1,5-diyl, 3-Aza-pentan-1,5-diyl oder 3-(2-Amino-ethyl)-3-aza-pentan-1,5-diyl bedeuten, und ihre Salze.

5. Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1, worin q für 1-3 steht,

R₁ Halogen, Niederalkyl, Niederalkoxy; N-Niederalkyl-carbamoyl, welches im Niederalkylteil durch Hydroxy substituiert ist; oder Trifluormethyl bedeutet, wobei, falls mehrere Reste R im Molekül vorhanden sind, diese gleich oder voneinander verschieden sein können,

R₂ Wasserstoff bedeutet,

m und n je für 0 oder 1 stehen, wobei m für 0 steht, wenn n für 1 steht, und m für 1 steht, wenn n für 0 steht,

R₃ unsubstituiertes oder durch Hydroxy substituiertes Niederalkyl bedeutet, und

a) R₄ Wasserstoff oder Hydroxyniederalkyl und R₅ 2-Amino-cyclohexyl; oder durch Amino, Niederalkylamino, ω-Amino-niederalkylamino, Hydroxy, Niederalkoxy, Phenyl, 3-Amino-methyl-phenyl, 2-Furyl, 2-Tetrahydrofuryl, 2-Pyridyl, Piperidino, Morpholin-4-yl, 3-Indolyl, Mercapto, 1-Hydroxy-cyclohex-1-yl oder durch 4-Imidazolyl substituiertes Niederalkyl; oder
b) R₄ und R₅ gemeinsam einen unsubstituierten oder durch Hydroxy oder Amino substituierten Alkylenrest mit bis zu 10 C-Atomen, worin 1 C-Atom durch Stickstoff ersetzt sein kann, bedeuten, und ihre Salze.

6. Die in den Beispielen genannten Verbindungen der Formel I nach Anspruch 1 und deren pharmazeutisch verwendbare Salze.

7. Eine Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-6 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer solchen Verbindung zur Anwendung in einem Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers.

8. Pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-6 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer solchen Verbindung zusammen mit pharmazeutischem Trägermaterial.

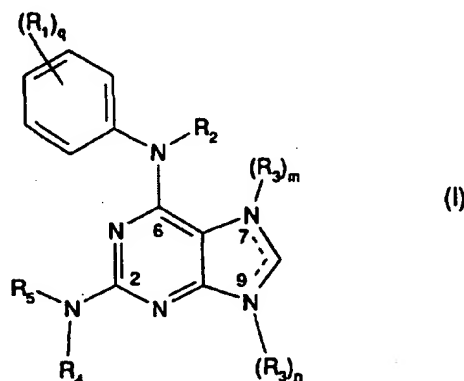
9. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von Tumoren bei Warmblütern einschliesslich des Menschen, enthaltend eine antitumorwirksame Dosis einer Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-6 oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz einer solchen Verbindung zusammen mit pharmazeutischem Trägermaterial.

10. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-6 oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes einer solchen Verbindung zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen zur Anwendung zur Chemotherapie von Tumoren.

11. Verwendung einer Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-6 oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes einer solchen Verbindung zur Chemotherapie von Tumoren.

12. Methode zur Behandlung von Warmblütern einschliesslich des Menschen, wobei man an einen solchen Warmblüter, der an einer Tumorerkrankung leidet, eine antitumorwirksame Dosis einer Verbindung der Formel I gemäss einem der Ansprüche 1-6 oder eines pharmazeutisch verwendbaren Salzes einer solchen Verbindung verabreicht.

13. Verfahren zur Herstellung eines 2-Amino-6-anilino-purin-derivats der Formel I,



worin q für 1-5 steht,

R_1 Halogen, Niederalkyl, Hydroxy, Niederalkanoyloxy; unsubstituiertes oder durch Hydroxy, Niederalkoxy oder Carboxy substituiertes Niederalkoxy; einen Rest der Formel $-O(-CH_2-CH_2-O)_t-R_6$, worin t 2-5 und R_6 Wasserstoff oder Niederalkyl bedeuten; Carboxy, Niederalkoxycarbonyl, Piperazin-1-yl-carbonyl, Carbamoyl; N-Niederalkyl-carbamoyl, welches im Niederalkylteil unsubstituiert oder durch Hydroxy oder Amino substituiert ist; N,N-Diniederalkyl-carbamoyl, Cyano, Nitro, Amino, Niederalkanoylamino, Niederalkylamino, N,N-Diniederalkylamino, Aminosulfonyl oder Trifluormethyl bedeutet, wobei, falls mehrere Reste R im Molekül vorhanden sind, diese gleich oder voneinander verschieden sein können, R_2 Wasserstoff, Carbamoyl oder N-Niederalkyl-carbamoyl bedeutet,

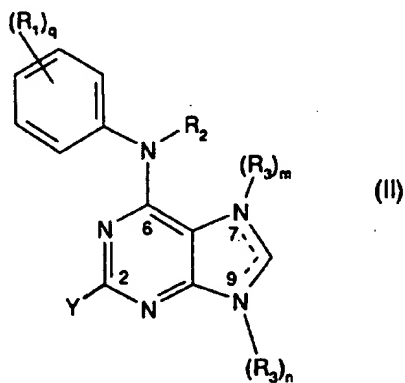
m und n je für 0 oder 1 stehen, wobei m für 0 steht, wenn n für 1 steht, und m für 1 steht, wenn n für 0 steht,

R_3 unsubstituiertes oder jeweils durch Hydroxy, Niederalkoxy, Amino, Niederalkylamino oder N,N-Diniederalkylamino substituiertes Niederalkyl oder Phenyl bedeutet, und

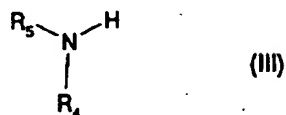
a) R_4 Wasserstoff, Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxy, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 1-30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 29 C-Atomen, einen carbocyclischen Rest mit bis zu 29 C-Atomen, oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 20 C- und bis zu 9 Heteroatomen und R_5 Amino, Phenylamino, Niederalkylamino, Hydroxy, Phenoxy, Niederalkoxy, Acyl mit 2-30 C-Atomen, einen substituierten aliphatischen Kohlenwasserstoffrest mit bis zu 29 C-Atomen, einen carbocyclischen Rest mit bis zu 29 C-Atomen, oder einen heterocyclischen Rest mit bis zu 20 C- und bis zu 9 Heteroatomen oder

b) R_4 und R_5 gemeinsam einen substituierten oder unsubstituierten Alkylen- oder -Alkylenrest mit jeweils bis zu 15 C-Atomen, worin 1-3 C-Atome durch Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff ersetzt sein können, bedeuten, oder eines Salzes davon, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II,

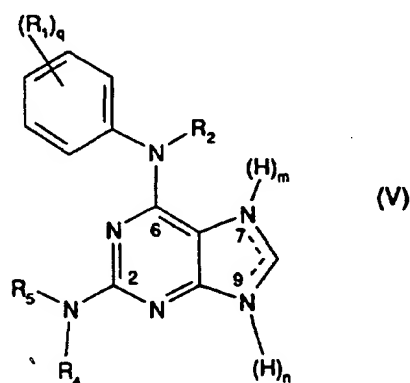


worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht und die übrigen Substituenten und Symbole die oben für Verbindungen der Formel I genannten Bedeutungen haben, wobei darin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, mit einem Amin der Formel III,



worin die Substituenten die oben für Verbindungen der Formel I genannten Bedeutungen haben, wobei darin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind oder nach dem Prinzip der latenten Funktionalität in einer in die funktionellen Gruppen überführbaren Form vorliegen, umgesetzt und vorhandene Schutzgruppen abspaltet und, wenn erforderlich, funktionelle Gruppen in die Endform gemäss Formel I überführt, oder

b) eine Verbindung der Formel V,



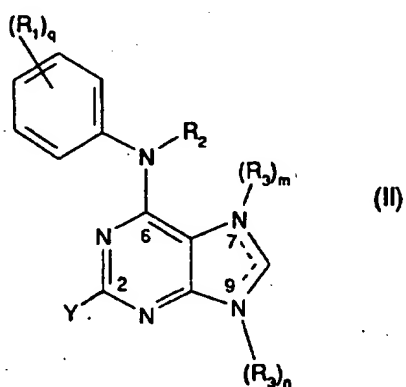
worin die Substituenten und Symbole die oben für Verbindungen der Formel I genannten Bedeutungen haben, wobei darin vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, mit einer Verbindung der Formel VI,



worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht und R_3 eine der oben für Verbindungen der Formel I genannten Bedeutungen hat, wobei in R_3 vorhandene freie funktionelle Gruppen erforderlichenfalls durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sind, umgesetzt und vorhandene Schutzgruppen abspaltet,

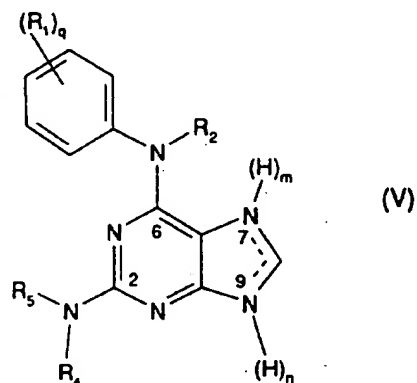
und nach Durchführung von Verfahren a) oder b), falls zur Herstellung eines Salzes erforderlich, eine erhaltene freie Verbindung der Formel I in ein Salz umwandelt oder, falls zur Herstellung einer freien Verbindung erforderlich, ein erhaltenes Salz einer Verbindung der Formel I in die freie Verbindung umwandelt.

14. Verbindungen der Formel II,



worin Y für eine geeignete Abgangsgruppe steht und die übrigen Substituenten und Symbole die in Anspruch 1 für Verbindungen der Formel I genannten Bedeutungen haben, wobei darin vorhandene freie funktionelle Gruppen durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sein können, und ihre Salze.

15. Verbindungen der Formel V,

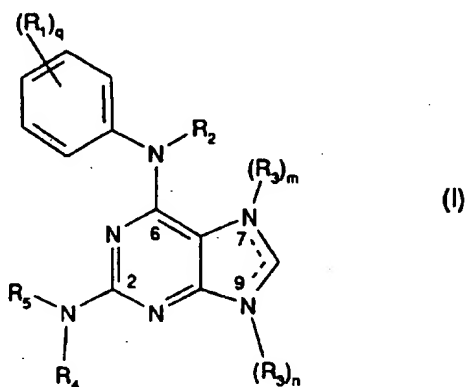


worin die Substituenten und Symbole die in Anspruch 1 für Verbindungen der Formel I genannten Bedeutungen haben, wobei darin vorhandene freie funktionelle Gruppen durch leicht abspaltbare Schutzgruppen geschützt sein können.

Zusammenfassung

Purinderivate und Verfahren zu ihrer Herstellung

Beschrieben sind 2-Amino-6-anilino-purin-derivate der Formel I,



worin die Symbole wie im Anspruch 1 definiert sind.

Diese Verbindungen hemmen die p34^{cdc2}/cyclin B^{cdc13} Kinase und können zur Behandlung hyperproliferativer Erkrankungen, z.B. von Tumorerkrankungen, verwendet werden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.